

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

El corazón de los enfermos en hemodiálisis periódica

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Ana Isabel Vigil Medina

DIRECTOR:

Amador Schüller Pérez

Madrid, 2015

Ana Isabel Vigil Medina

TP
1982
083



8-3-06-34-5

**EL CORAZON DE LOS ENFERMOS EN HEMODIALISIS PERIODICA,
ESTUDIO ECOCARDIOGRAFICO**

Departamento de Medicina Interna
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
1982



BIBLIOTECA

Colección Tesis Doctorales. Nº 83/82

© Ana Isabel Vigil Medina
Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía
Noviciado, 3 Madrid-8
Madrid, 1981
Xerox 9200 XB 480
Depósito Legal: M-1895-1982

S/fa.



HOSPITAL CLINICO DE SAN CARLOS
DE LA
FACULTAD DE MEDICINA
MADRID - 3

D. AMADOR SCHULLER PEREZ, Catedrático de la III^a Catedra de Pat. y Clin. Médicas, en el Hosp. Clínico de S. Carlos, de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid :

HACE CONSTAR Y ACREDITA: Que la Tesis Doctoral "EL CORAZON DE LOS ENFERMOS EN HEMODIALISIS PERIODICA", efectuada por D^{ña} Ana Isabel Vigil Medina, ha sido realizada bajo mi dirección y estoy conforme con los métodos y técnicas empleados así como con los resultados obtenidos en la misma.

Todo el trabajo que se ha hecho en ésta Tesis Doctoral, ha sido personalmente ejecutado por la Doctoranda.

Madrid, 9 de Febrero de 1981



fdº.-Prof.ASP.-

DEDICATORIA

A mis padres.

AGRADECIMIENTO

Agradezco al Profesor Dr. Amador Schuller la ayuda prestada en la dirección y supervisión de esta Tesis.

Al Servicio de Cardiología de la C.S.S.S 1ª de Octubre y en especial al Dr. Saenz de la Calzada por la ayuda técnica y el asesoramiento en los aspectos cardiológicos de la Tesis.

Al Servicio de Nefrología de la C.S.S.S 1ª de Octubre y a su Jefe el Dr. Rodicio por la ayuda y las facilidades dadas para el estudio de los enfermos que constituyen el Material de esta Tesis, formado por la población en diálisis que atiende dicho Servicio de Nefrología.

También quiero agradecer al Dr. Alcazar de la Ossa, miembro de dicho Servicio la ayuda prestada en los aspectos nefrológicos de la Tesis.

A la Secretaria Stra. Covadonga Sarabia por su colaboración en las tareas de transcripción de la Tesis.

INTRODUCCION..... 1

- Recuerdo historico..... 1

- Principios fisico-quimicos de la dialisis..... 15

- Complicaciones del enfermo en dialisis..... 39

MATERIAL Y METODOS..... 46

RESULTADOS..... 66

DISCUSION..... 107

- Introducci3n..... 107

- Coraz3n dilatado..... 122

-Fisiopatologia de la sobrecarga de volumen en el hombre
y en el animal de experimentaci3n..... 123

-Efectos t3xicos o cardiodepresores en el coraz3n con
sobrecarga de volumen..... 132

-Miocardiopatía congestiva uremica y su relaci3n con otras
miocardiopatías congestivas secundarias..... 140

-Miocardiopatía uremica..... 145

- <u>Corazón hipertrofico</u>	179
- Hipertensión en diálisis.....	179
- Clasificación de la hipertensión en diálisis.....	183
- Hipertrofia cardiaca.....	194
- Hipertrofia asimétrica del septo interventricular en pacientes en hemodiálisis.....	213
- <u>Corazón pericardítico</u>	221
- Pericarditis: Introducción, incidencia, factores etiolo- gicos, manifestaciones clínicas y tratamiento.....	221
CONCLUSIONES.....	286
REFERENCIAS.....	292

INTRODUCCION

RECUERDO HISTORICO

Hace aproximadamente 60 años que J.J. Abel, L.G. Rowntree y B.B. Turner, utilizaron por 1ª vez, en Baltimore la hemodialis (1). Publicaron su trabajo original bajo el título "Extracción de sustancias difusibles de la sangre mediante dialisis de animales y vivos" (1). El celofán no era conocido todavía y los experimentadores fabricaron una membrana semipérmeable aplicando "celloidin" sobre una serie de cánulas de vidrio que posteriormente eran extraídas una vez que la membrana había sido fijada. Cuando la sangre del animal de experimentación pasaba a través de los tubos de "celloidin" inmersos en una solución electrolítica, el salicilato administrado al animal era detectado y recogido en dicha solución. Uno de los primeros problemas que se planteó fue la coagulación de la sangre en el circuito. La heparina todavía no había sido descubierta y el grupo de Baltimore utilizó hirudín obtenida de extractos de cabeza de sanguijuela. Treinta años más tarde, el Dr. W.J. Kolff, en Holanda trató al 1º ser humano con hemodiálisis (2, 3). Su máquina original constaba de un conjunto de cánulas de madera sobre las que se enroscaba la membrana de cellophan con un dispositivo que lo rotaba introducido en un baño conteniendo el líquido de dialisis (Fig.1-1).

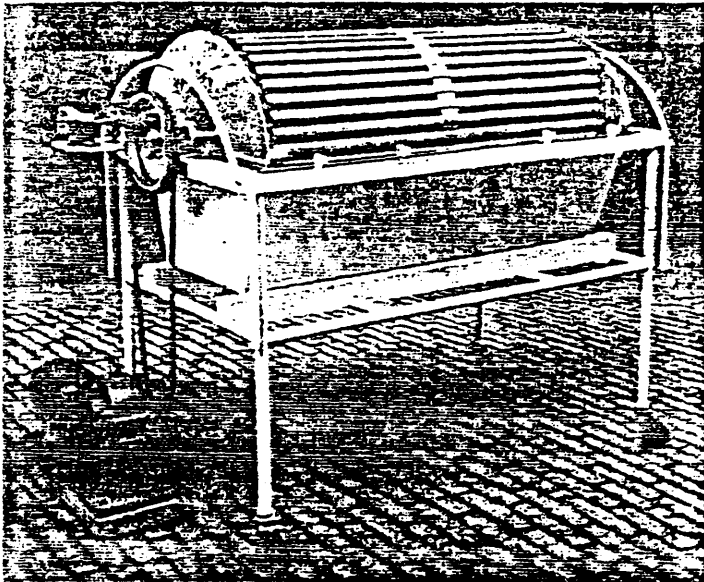


FIG. 1-1.-

Con esta primera maquina de Kolff se extraían 50 c.c. de sangre del paciente por venipuntura que una vez dializados eran devueltos de nuevo al enfermo. Este método era muy laborioso y pesado y se planteaba la necesidad de métodos de flujo sanguíneo continuo.

El paso siguiente fué utilizar la punción arterial para proporcionar un flujo continuo al dializador, utilizando una vena para el retorno. Las dificultades y complicaciones que implicaba la punción arterial repetida hicieron impracticable este método. Posteriormente se comenzó a utilizar para el tratamiento del F.R.A. la venotomía y arteriotomía como método de acceso vascular para la diálisis. Pero cuando se trataba de dializar crónicamente a un enfermo la limitación que significaba el tener que realizar punciones arteriales y venosas seriadas, convierten a la hemodiálisis en un método de tratamiento impracticable.

El problema del acceso vascular.-

En un intento de obtener un acceso vascular permanente, Allwall y col. (4) constituyeron un Shunt A-V de vidrio. Sin embargo las propiedades trombogénicas del vidrio, hicieron que fracasara. Durante los siguientes 12 años se introdujeron muy pocas mejoras en esta técnica, limitandose a utilizar materiales más adecuados que el vidrio para la construcción de los Shunt. En 1960, Quinton y col. (5) utilizaron el 1º Shunt A-V que resultaba clínicamente útil y estaba hecho enteramente de Teflon. Con su uso la incidencia de coagulación fué más baja, disminuyendo todavía más al recubrirlo interiormente de sílicona.

En 1962, Cimino y Brescia (6) utilizaron la venipuntura, repetida para la diálisis. En 1964, Shaldon (7) comenzó a utilizar 2 cateteres i.v. introducidos en vena femoral, asegurando su permeabilidad interdiálisis por la infusión lenta y continua de heparina.

No llegó a generalizarse el uso de estos métodos y persistió la búsqueda de nuevas alternativas. Ahora ya era posible mantener la vida en la uremia crónica, pero el enfermo estaba expuesto a repetidos episodios de infección y coagulación del Shunt. La vida del paciente dependía de la viabilidad de su Shunt. A medida que aumentaba el número de pacientes mantenidos en diálisis, por períodos de tiempo más prolongados, las revisiones y reinserciones de los Shunt se hicieron la regla y el problema del acceso vascular crónico era cada vez más acuciante. La aparición de la fístula interna, realizada por Brescia y col. (8) mediante la anastomosis quirúrgica de la arteria radial y una rama adyacente de la vena cefálica del antebrazo supuso un avance muy importante en este sentido. Con la introducción de dos agujas gruesas en la vena arterializada, se consiguió un flujo suficiente para la diálisis. Estas fístulas eran difícilmente coaguladas y la infección era rara.

Actualmente los métodos usados corrientemente para el acceso vascular son variaciones de estos dos esquemas básicos, clasificables como fístulas internas y externas. Cada una tiene sus ventajas e inconvenientes y aunque se prefiere la fístula interna, a lo largo de una estancia prolongada en diálisis puede ser necesaria la utilización de un repertorio de técnicas. Numerosos factores

pueden condicionar la utilización de una u otra técnica, como son la anatomía vascular del enfermo, grado de enfermedad vascular oclusivo, utilización previa de vaso para Shunts, habilidad del personal sanitario y urgencias del comienzo de la diálisis.

Fistula externa.-

Como hemos mencionado anteriormente las canulas de Teflon fueron las primeras utilizadas para la realización de Shunt A-V exteriores (5). Entre las cualidades del Teflon estaban su baja trombogenicidad y el hecho de que causaba escaso o nula reacción tisular. Sin embargo, la rigidez del material hacía que todos los movimientos de la porción externa de la cánula fueran transmitidas al tip, en contacto con el vaso, con traumatismos repetidos de la íntima, lo que en última instancia conduce al mal funcionamiento y fallo del Shunt. Este traumatismo se redujó usando canulas de silastic, en cuyos extremos se ajustaban los tips de Teflon que se insertaban en los vasos, arteria y vena del paciente (9). Posteriormente se han hecho muchas modificaciones de estas canulas, sin embargo las que se usan hoy día no difieren mucho de aquellas que comenzaron a usarse hace 12 años. La vida media de estos Shunts es de 7-9 meses aunque en algunos pacientes pueden durar años. La vida de la canula depende del

estado de los vasos, del cuidado en su manejo y fundamentalmente de la habilidad y experiencia del cirujano que inserta las canulas. Se han usado anticoagulantes orales (10) y drogas que deprimen la función plaquetaria (11, 12) para prolongar la vida media de la canula. Desafortunadamente los anticoagulantes incrementan el riesgo de problemas hemorrágicos y la dosificación es siempre de difícil control. Hay además muchas drogas que interfieren con la acción y el control de la terapéutica anticoagulante y surgen muchas complicaciones del uso simultáneo de tales drogas. De entre las drogas que afectan la función plaquetaria, la aspirina y el dipiridamol siempre producen efectos secundarios (11), pero la sulfinpirazona se ha mostrado efectiva en reducir la frecuencia de las coagulaciones de las cánulas, con relativamente escasos efectos secundarios (12).

Infección (13) y trombosis (14) son las complicaciones más frecuentes asociadas con este tipo de Shunts. La mayoría de las infecciones son por estafilococos y pueden ser fuente de endocarditis bacteriana y de otras infecciones sistémicas.

El riesgo de trombosis puede ser reducido por un manejo cuidadoso y evitando excesivos traumatismos en los extremos de las cánulas. La vida de la cánula puede ser prolongada descoagulando si es necesario con catéter de Fogarty por personal experimentado (14).

Fistula interna.-

Debido a estas complicaciones y a su corta vida media, los Shunts A-V externos constituyen soluciones transitorias para enfermos agudos o para enfermos destinados a un programa de hemodiálisis periódica que no cuentan con otro acceso vascular. Para estos enfermos se prefiere para su utilización de forma periódica y crónicamente la fistula interna, introducida por Cimino y Brescia en 1966, por su menor morbilidad y mayor duración. Para dializar a estos enfermos se requiere la utilización de 2 agujas, una que extrae sangre de la vena arteriálizada mediante una bomba de sangre y la otra para el retorno. Se ha comenzado a utilizar recientemente un dispositivo de aguja única para realizar un solo pinchazo en la fistula (15), con lo que esto significa para el paciente y la mayor duración de la fistula. La mezcla de sangre pre y post-diálisis es de escasa magnitud (10-15%) para ser clínicamente importante.

Este nuevo sistema parece ser eficaz aunque todavía no se ha generalizado su uso.

Las complicaciones de este tipo de fistula incluyen aneurismas, trombosis (16) e infección. Aneurismas y trombosis generalmente se asocian con infección o traumas de la fistula debido a una mala técnica. Ocasionalmente aparecen síntomas de insuficiencia de riego arterial en la mano, por un síndrome del "robo de la radial" (17) o por una inadecuada circulación colateral debido a una enfermedad vascular preexistente, particularmente en diabéticos. La infección es mucho menos común que con las cánulas (13) pero cuando ocurre el riesgo de endocarditis bacteriana es importante (18). Otra complicación de este tipo de fistulas, sobre todo si tienen un flujo elevado es la insuficiencia cardíaca por sobrecarga hemodinámica.

Un número significativo de pacientes en hemodiálisis, tiene tal grado de afectación de la vasculatura de las extremidades, que es necesario emplear otro sistema de acceso vascular. El Shunt femoral (Thomas) (19) es una alternativa útil para algunos de estos pacientes. Consiste en un Shunt de silastic de gran diámetro que se inserta en los vasos femorales. Inicialmente adquirieron mala reputación por las serias infecciones que acarrea-

ban. Este riesgo ha sido eliminado por la modificación de la cánula. El tracto subcutáneo es obliterado, cubriendo la cánula con dacron que ocasiona una reacción fibrosa a su alrededor. El Shunt femoral de Thomas, tiene la ventaja de conseguir flujos sanguíneos elevados, con menor riesgo de coagulación.

Fístulas internas con injertos autólogos o heterólogos.-

Existen todavía varias alternativas útiles para la realización de fístulas de diálisis. Incluyen al uso de injerto de safena (20), injerto de carótida de buey(21), o el crecimiento de un nuevo vaso para la fístula que se forma alrededor de un mandril de silastic implantado en el antebrazo (22).

Existe una variedad de materiales útiles para usarse como injertos para construcción de una fístula A-V. (Tabla 1-1).

TABLA I-1.-

MATERIALES PARA LA REALIZACION DE FISTULA A-V.-

I.- BIOLOGICOS.-

- 1) Vena safena autogena
- 2) Vena safena homologa
 - a) Cadaver
 - b) Donantes vivos
- 3) Vena umbilical modificada
- 4) Injerto arterial autologo (cadaver)
- 5) Arteria carotida de buey modificada.

II.- SINTETICOS.-

- 1) Dacron
- 2) Teflon (politetrafluoretilene expandido- PTFE)
 - a) Impra
 - b) Goro-tex

El heteroinjerto bovino (23) ha sido usado ampliamente para la construcción de fistulas y la experiencia ha sido enteramente satisfactoria. La localización ideal para la colocación de este injerto es el antebrazo, así el injerto procedente de la muñeca se situa paralelo a una vena en la fosa a antecubital en línea recta o formando una curva. Mas frecuentemente al injerto, en forma de asa, parte de la arterial radial ó arterial de la fosa antecubital y se curva por debajo de dicha fosa o en 1/3 inferior del brazo. Tambien se usan injertos rectos o curvados en parte superior del brazo, pero tiene mucho mas riesgo de complicaciones isquémicas.

En el muslo, se han usado injertos rectos o en asa procedentes de la arteria femoral distal o arteria poplitea hasta la vena safena, pero no son recomendables por el gran riesgo de infección en esta localización. Estos injertos, convenientemente superficializados y colocados en posición subcutanea son relativamente faciles de pinchar y al retirar las agujas se consigue buena hemostasia con una incidencia relativamente baja de hematomas peri-injerto.

Complicaciones de estas fistulas A-V con injerto.-

La trombosis es una complicación frecuente y aproximadamente la mitad de estas trombosis se deben a poco flujo en el retorno venoso. En la unión injerto-vena se produce una hiperplasia de la íntima que protruye dentro de la luz poniendo un obstáculo del flujo sanguíneo y produciendo eventualmente trombosis total del injerto. La trombectomía y angioplastia del área estenótica con sutura de un nuevo injerto a un cabo venoso de mayor calibre, puede restaurar la permeabilidad de la luz.

El injerto bovino queda cubierto por una pseudo-íntima, salvo en los extremos, donde la íntima del vaso cercano crece recubriendo parcialmente al injerto. Los injertos de Teflon (PTFE) sin embargo, quedan recubiertos internamente por endotelio y la hiperplasia de la íntima que ocurre con los injertos bovinos no tiene lugar (24). Si esta observación se confirma con experiencias futuras el clásico injerto bovino standard puede ser sustituido con el tiempo por el PTFE en la constitución de fistulas A-V.

Otra complicación son los hematomas periinjerto, que secundariamente infectados forman abscesos. Estos suelen resolverse con drenaje localizado del absceso y antibioterapia sistémica, siendo en algunos casos necesario el reemplazamiento de una por-

ción del injerto por un nuevo segmento introducido en un nuevo tunel, para prevenir la ruptura del injerto infectado. En el 75% de los casos este reemplazamiento se lleva a cabo con éxito realizándose bajo protección antibiótica.

La hipertensión sistémica y/o problemas de retorno venoso puede causar tendencia a la formación de aneurismas. El reemplazamiento segmentario y la corrección simultanea de la dificultad de retorno venoso pueden prevenir la ruptura del aneurisma.

Otro tipo de complicaciones son las isquémicas causadas por un excesivo flujo sanguíneo en el Shunt, y mas raramente por la existencia de un flujo retrogrado en la arteria distal dirigido hacia la fistula. En ocasiones es necesario suturas y cierre de la fistula, por la isquemia severa que tiene lugar.

En resumen, podemos decir que la fistula A-V interna, cuando es posible, es el mejor sistema para el acceso vascular. La técnica de acceso venoso percutaneo (Shaldon) es excelente para la utilización de forma temporal y ocasionalmente hasta contar con un acceso vascular definitivo. En casos seleccionados la fistula A-V con injerto ha resultado eficaz. De los diversos materiales empleados como injerto el heteroinjerto bovino y el PTFE han sido los que han dado mejores resultados.

PRINCIPIOS FISICO-QUIMICOS DE LA DIALISIS

Se denomina diálisis a la difusión de los solutos a través de una membrana porosa colocada entre dos soluciones. En términos clínicos es la eliminación de los productos de desecho de la sangre, filtrada a través de una membrana semipermeable. La diálisis puede llevar a cabo algunas de las funciones de los riñones naturales. Puede eliminar los detritus metabólicos y el agua, así como mantener el equilibrio bioquímico suficiente para retornar el paciente a unas condiciones cercanas a la normalidad.

Sin embargo el riñón tiene otras funciones que no quedan suplidas con la diálisis, como la función endocrina, cuyo déficit tiene importantes repercusiones clínicas y bioquímicas. Con el incremento de la supervivencia de enfermos en hemodiálisis se ha visto, que mientras algunos trastornos derivados de la uremia son aliviados o reducida su severidad, otros progresan a pesar de tratamiento y se pueden desarrollar nuevos trastornos como consecuencia de la misma terapéutica.

El dializador actúa fuera del cuerpo del paciente para eliminar los productos de desecho de la sangre. La sangre es extraída del paciente, pasa por el dializador introducido en un líquido de diálisis y es devuelto nuevamente al enfermo una vez descargada de detritus y exceso de agua.

Consideraremos tres aspectos fundamentales dentro de los principios físico-químicos en que se basa la diálisis: difusión, osmosis y ultrafiltración.

1.- Gradiente de concentración: difusión.-

Las partículas en suspensión en una solución tienen un movimiento constante llamado movimiento browniano y tienden a una distribución uniforme por todo el volumen. La velocidad de expansión dependerá de la concentración, tamaño y cargas eléctricas de estas partículas. Se denomina concentración a la cantidad de soluto por unidad de volumen contenido en una solución.

El líquido de diálisis está libre de determinadas moléculas que están contenidas en la sangre del urémico a una determinada concentración. Existe así un gradiente de concentración entre los 2 compartimentos: líquido de diálisis y sangre, que están separados

por la membrana semipermeable. Por consiguiente las moléculas contenidas en la sangre son capaces de atravesar la membrana y tienden a distribuirse por el líquido de diálisis hasta que se igualan las concentraciones a ambos lados de la membrana. Este movimiento de moléculas desde el área de mayor concentración a la de menor a través de una membrana semipermeable se conoce con el nombre de difusión.

2.- Osmosis.-

Las moléculas de agua son extremadamente pequeñas y pasan fácilmente a través de los poros de la membrana de diálisis. En dos soluciones separadas por una membrana semipermeable a distinta concentración de solutos se desarrolla un gradiente diferencial de concentraciones con la subsiguiente difusión de partículas de soluto (diálisis) hacia la de menor concentración y una absorción del solvente (osmosis) hacia la de mayor concentración. En la práctica la osmosis es la base para la eliminación del exceso de agua durante la diálisis. Existen dos métodos para arrastrar el agua que consisten en: añadir una sustancia osmóticamente activa (glucosa) en el líquido de diálisis o por ultrafiltración.

Se han utilizado diversas sustancias (glucosa, sorbitol) para aumentar la osmolaridad del líquido de diálisis. De esta forma se establece un gradiente de concentración cuyo resultado será un neto movimiento del agua desde la sangre con menor osmolaridad al líquido de diálisis, con mayor osmolaridad.

3.- Ultrafiltración.-

La ultrafiltración a través de la membrana de diálisis se basa en el principio de la diferencia de presiones. Al aplicar presión a un líquido separado de otro por una membrana semipermeable se producirá un neto movimiento de agua y solutos desde la zona de mayor presión a la de menor. Si a este compartimento de menor presión le aplicamos una fuerza de succión o presión negativa, conseguiremos que la diferencia de presiones entre los dos compartimentos (gradiente de presiones) sea mayor y en consecuencia, el movimiento de agua y solutos sea también mayor (Fig.1-2). En la práctica, el gradiente de presión se conoce como presión transmembrana (PTM). Esto se define como la suma de dos fuerzas que inciden sobre la membrana desde los dos compartimentos del dializador. En el compartimento por donde circula la sangre tenemos una presión positiva, debido a que para hacer pasar un flujo de líquido a través de un tubo u otro con-

ducto no rígido, la presión aplicada a este líquido al principio del tubo debe ser mayor que la presión del final. Si el líquido de diálisis está a presión atmosférica, la PTM será igual a la presión positiva causada por la sangre al circular por el dializador. En caso de aplicar presión en el compartimento del líquido de diálisis, sería una presión negativa, es decir, se crearía un vacío en el compartimento, a fin de potenciar un arrastre de agua por aspiración a través de la membrana. En este caso la PTM sería mayor que en el caso anterior ya que sería la suma de esta presión negativa más la presión positiva ejercida por la sangre al pasar por el dializador.

La ultrafiltración es mucho más efectiva que la ósmosis para la eliminación del exceso de agua. La diferencia de presión en el dializador puede ser ajustada para eliminar variablemente la cantidad de agua necesaria.

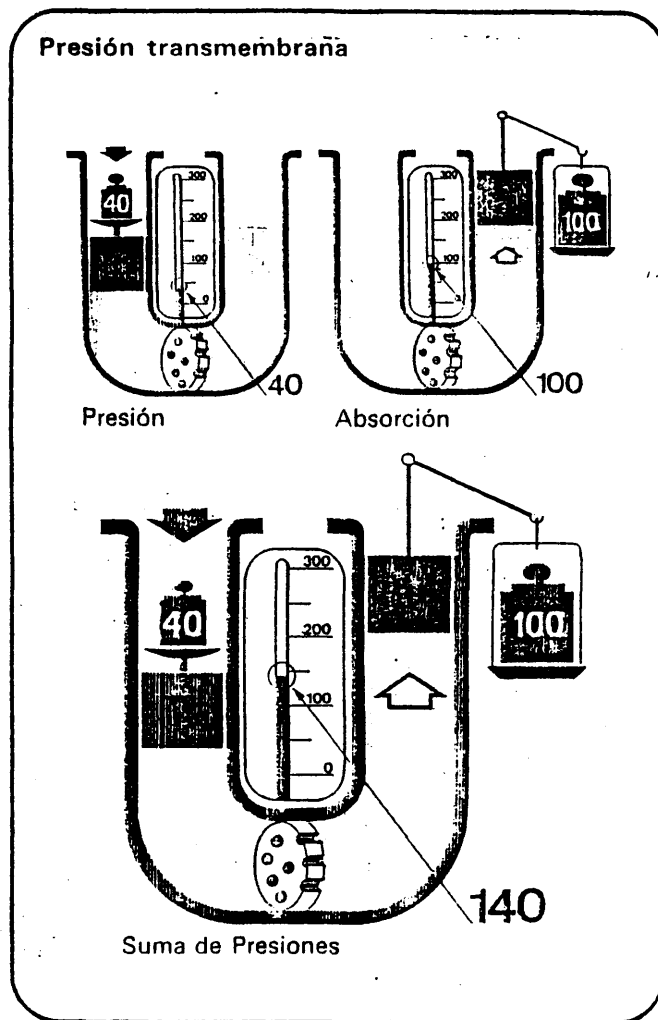


FIG. 1-2.-

Membrana semipermeable

Selectividad de la membrana

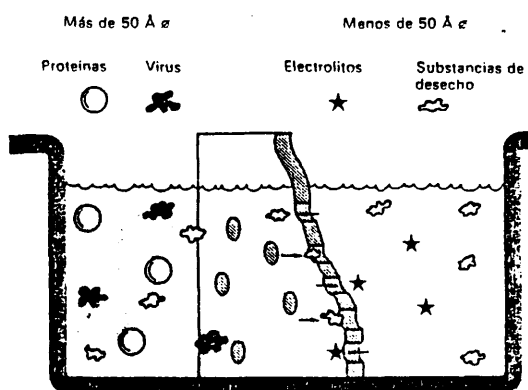


FIG. 1.-3.-

Membrana de diálisis.-

La diálisis implica el uso de una delgada membrana semipermeable que separa la sangre del líquido de diálisis (Fig.1-3). Entre los principales factores determinantes de la función de una membrana semipermeable estan el tamaño de sus poros y el espesor de la misma (32).

Los poros de la membrana de celofan inicialmente utilizada en la diálisis tienen un diámetro de 50 A.. Este diámetro es 10 veces superior al del ión Na y 6 veces superior al de la creatinina. En cuanto a las proteínas o virus más pequeños esta membrana es impermeable pues su medida es alrededor de 200 A. Otro factor importante respecto a la eficacia de una membrana de diálisis es su espesor. Cuanto menor sea el espesor de la membrana con mas facilidad se producirá la difusión a traves de ella y existirán menor probabilidades de oclusión de algunos de sus poros. El espesor de la membrana de celofan es de 30 micras. Tratandola de forma especial se ha conseguido un espesor menor, entre 11 y 19 micras, que la confieren mayor efectividad y cuyo nombre es Cuprophane.

Recientes investigaciones han dado paso a otro género de membranas no celulósicas de tipo sintético. De ellas la más experimentada hasta la fecha es la de poliacrilonitrilo (PAN) cuya permeabilidad al agua es 10 veces superior a la de Cuprophane (33). Estas permeabilidades se refieren a electrolitos y sustancias de Pm bajo (urea, creatinina, úrico) a cuya retención se ha concedido mucha importancia en la patogenia del síndrome urémico. Sin embargo no se ha conseguido correlacionar ninguno de los síntomas clínicos ni trastornos bioquímicos de la IRC con los niveles de ninguna de estas sustancias aisladamente. En cuanto a moléculas de Pm mediano y alto la permeabilidad de los dializadores es extremadamente baja. Un riñón enfermo con un filtrado de 2 ml/m. puede aclarar estas sustancias mejor que cualquiera de los dializadores citados.

Este hecho tiene implicaciones clínicas y patogénicas, ya que a la retención de algunas sustancias no exactamente conocidas, de peso molecular mediano, se ha atribuido toda una serie de trastornos fundamentalmente neurológicos que ocurren en la uremia.

EQUIPOS UTILIZADOS EN HEMODIALISIS

Los elementos necesarios para efectuar una hemodíálisis son básicamente:

- Dializador
- Líquido de diálisis
- Sistemas que conducen la sangre desde el enfermo hasta el dializador y de ésta la devuelven al enfermo
- Bomba de sangre
- Sistema de control de la circulación extracorporea y de la circulación y almacenamiento o producción del líquido de diálisis.

Dializador.-

Es aquella parte del riñón en la que se encuentra la membrana de diálisis y a través de la cual se producen los intercambios entre la sangre y el líquido de diálisis. Se pueden dividir en 3 grandes grupos de acuerdo con la geometría que adopta la membrana diálítica.

Dializadores de bobina.-

Son aquellos en que la membrana de diálisis tiene forma de tubo y esta sujeto a un malla plastica enrollada sobre un cilindro. (Fig. 1-4).

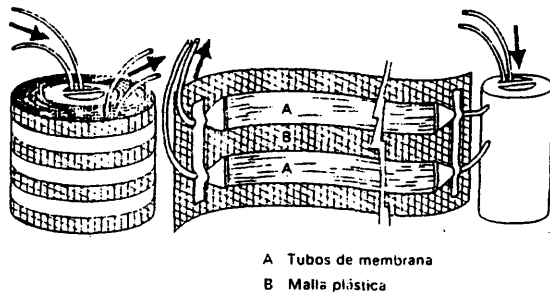
Dializadores de placas.-

La membrana tiene forma de láminas rectangulares, que en grupos de dos, limitan el espacio por donde circula la sangre. Cada grupo de dos láminas esta sujeto por dos placas plasticas rigidas, por entre las cuales y la membrana circula el liquido dializante (Fig. 1-5).

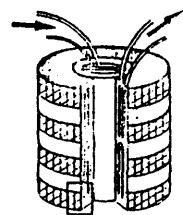
Dializadores capilares o de fibra hueca.-

La membrana tiene forma de tubos muy finos, que en número de 7000, forman una hoz. Esta hoz de fibras esta dispuesto dentro de una caja plastica, de tal manera que el liquido de diálisis baña los tubos por su superficie externa, mientras la sangre circula por el interior de los mismos. (Fig. 1-6).

Dializador de bobina



Sección de un Dializador de bobina



- A Sangre
B Membrana selectiva
C Líquido de Hemodiálisis

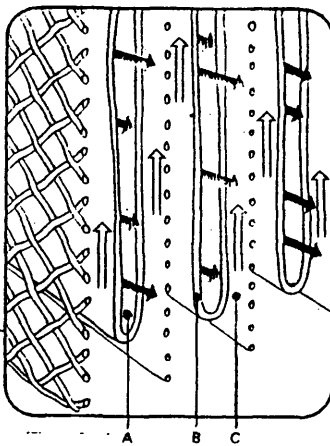


FIG. 1-4.-

Dializadores de placas

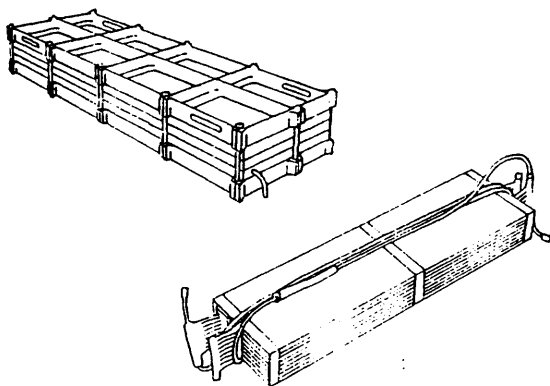


FIG. 1-5.-

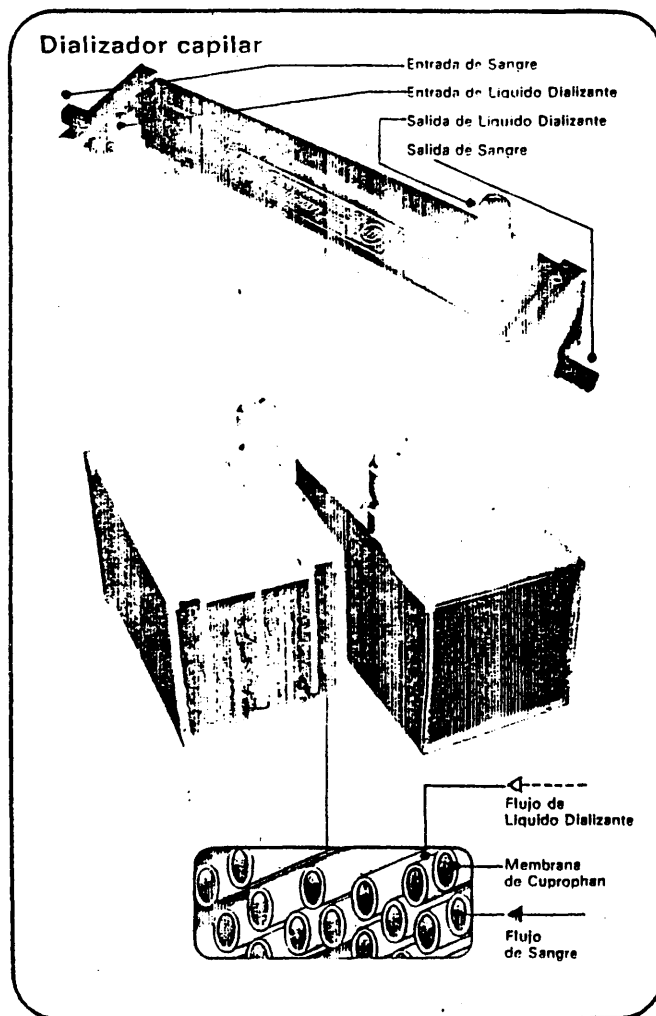


FIG. 1-6.-

Existen diferentes parámetros a estudiar en los dializadores a fin de definir sus niveles de eficacia, tanto desde el punto de vista de depuración, como de conservación del estado hemodinámico y general del paciente.

Superficie efectiva de diálisis.-

Es la extensión de membrana que tiene contacto con la sangre, de un lado y con el líquido de diálisis de otro; es decir aquella que permite que se produzcan los intercambios de solutos, propios de la diálisis. Los dializadores más utilizados son de 1 y 1.5 m², según la superficie corporal del paciente. Se ha comentado la posibilidad (34, 35, 36) de reducir horas de diálisis a base de incrementar la superficie, con lo que se conseguirá una mayor efectividad del dializador. Sobre este tema existe cierta polémica, ya que si bien es cierto que con este sistema existe una mayor velocidad de traspaso de solutos, también se considera que pueden existir sustancias difíciles de dializar y que en sesiones cortas podrían no ser eliminadas en la medida necesaria. Asimismo hay que considerar la velocidad de extracción del líquido, que al ser realizada en menor tiempo puede ser peor tolerada.

Poder de depuración (aclaramiento).-

La capacidad de depuración de un dializador nos dará la medida básica de la eficacia de este. Este poder de depuración estará en función del gradiente de concentración de sustancias de desecho y de la velocidad de flujo de la sangre por el interior del dializador. Otros factores que intervienen de forma fundamental son el tipo de membrana y la superficie de intercambio que esta posea.

Capacidad del compartimento sanguíneo.-

Es la cantidad total de sangre que hay dentro del dializador. Es deseable que este volumen extracorporea sea lo más reducido posible, y que la mayor parte de sangre que circula por el dializador tenga contacto con la membrana dialítica. Para ello es necesario que el caudal de sangre discurra en forma de fina película.

Poder de ultrafiltración.-

La extracción fundamental de agua del paciente se efectuará mediante el fenómeno de ultrafiltración (Fig. 1-2). La cantidad de agua que pasará a través de la membrana de un dializador es directamente proporcional al coeficiente de velocidad de ultrafiltración del dializador y a la presión transmembrana que se aplique (Fig. 1-2). El coeficiente de velocidad de ultrafiltración de un dializador vendrá determinado por dos características de su membrana (Diámetro del poro, espesor, superficie), y por tanto, será constante para cada modelo de dializador. Cuando decimos que el coeficiente de velocidad de ultrafiltración de un dializador es 2, indicamos que por cada mmHg de diferencia de presión entre los dos compartimentos se extraeran de la sangre 2 ml. de agua en 1 hora. Para una PTM dada cuanto mayor sea este coeficiente mayor será la ultrafiltración producida.

Resistencia de flujo sanguíneo.-

Debido a su estructura interior, todos los dializadores ofrecen resistencia al paso de la sangre, unos, en mayor medida que otros. Una baja resistencia al paso de la sangre hace que la presión sanguínea en el dializador sea asimismo baja, con lo que la ultrafiltración mínima que este ofrece, es también pequeña. Por el contrario, un dializador con alta resistencia al paso de sangre, tendrá una capacidad de ultrafiltración mínima más elevada. Las necesidades del paciente en cada caso nos indicarán el uso de uno u otro dializador.

Resto sanguíneo.-

En cada sesión de hemodiálisis existe una pérdida hemática que se puede producir por varias causas:

- Pérdida de sangre al conectar y desconectar el cortocircuito (Shunt) ó fistula.
- Pérdida de sangre por posible rupturas del dializador.
- Volumen residual de sangre que permanece en el dializador y las líneas después de cada diálisis.

De todas estas causas, la mas importante es lo que corresponde al resto sanguineo que en cada diálisis queda en el dializador. Los demas factores pueden reducirse o prevenirse pero esta perdida obligada y periodica de sangre ha sido objeto de especial atención.

Se han considerado dos factores principales responsables de esta retención de sangre en los dializadores. Uno de ellos es la estructura del dializador. Cuanto más complejo es este, más tortuoso es el recorrido que debe hacer la sangre y mas dificultades existen en recuperarla.

Un segundo factor es la formación de trombos en las membranas de diálisis. Existen varios factores que influyen en la formación de trombos. Se ha considerado que los cambios en la situación hemodinamica del paciente durante la diálisis, influye con la formación de aquellos. De otra parte la naturaleza trombopenica de las membranas de diálisis se ha demostrado responsable de una buena parte de este fenomeno. La configuración de la superficie de la membrana es tambien de suma importancia. Cuanto más irregular y tortuosa es esta superficie mayor sera su capacidad trombopenica.

HEMOFILTRACION Y HEMOPERFUSION

Durante los ultimos años se han puesto a prueba para su utilización clínica dos nuevas técnicas para el tratamiento del enfermo urémico; la hemofiltración y la hemoperfusión directa. De esta forma se propone evitar los efectos colaterales del tratamiento diálítico clásico, mediante la realización por separado de los dos principios físicos de la diálisis convencional: diálisis y ultrafiltración.

La realización secuencial de la ultrafiltración y la diálisis es una modificación practica de los procedimientos diálíticos existentes en la actualidad y que puede ser realizado por los equipos de diálisis convencionales.

La ultrafiltración a traves de una membrana semipermeable, artificial, sin diálisis simultanea, mediante la aplicación de una presión negativa fué utilizada inicialmente por Alwall en 1949 (25) en conejos y posteriormente por Skeggs en 1952 (26) en perros edematosos. Posteriormente se observó, utilizandolo en la clinica humana, que la ultrafiltración sin

diálisis simultanea era mejor tolerada existiendo menor caída de la tensión arterial. Una de las explicaciones que se han propuesto para explicar este fenomeno es que con la ultrafiltración sin diálisis se minimizan, si no se evitan, los cambios en la osmolaridad sanguínea que tiene lugar con la diálisis y que al parecer interfieren con la regulación de la tensión arterial.

Cuando la diálisis preceda a la ultrafiltración la caída de la tensión arterial y el aumento de la frecuencia del pulso es semejante a la que ocurre en la diálisis post-ultrafiltración. La ultrafiltración despues de la diálisis causa una mayor caída en la T.A. y un enlentecimiento del pulso que hace sea peor tolerada que si la ultrafiltración precede a la diálisis. Es posible que el efecto de la diálisis pueda persistir durante la ultrafiltración y que el organismo no pueda compensar la hipovolemia con una vasoconstricción suficiente. De esta forma se puede afirmar que en el tratamiento secuencial la ultrafiltración debe preceder a la diálisis para la obtención de un efecto óptimo (27).

Hay que especificar que la realización secuencial de la ultrafiltración y diálisis es un metodo que debe usarse solo en pacientes muy seleccionados o en situaciones especiales. En pacientes con fracaso renal agudo y severa sobrecarga

liquida con inestabilidad cardiovascular, esta técnica puede ser salvadora. En uremia crónica debe ser reservada para pacientes que hacen hipotensiones severas cuando son ultrafiltrados durante la diálisis convencional, o en aquellos pacientes que ganan peso en exceso en los periodos interdialiticos. En pacientes seniles con enfermedad cardiovascular e insuficiencia miocardica este tratamiento secuencial es mejor tolerado. En pacientes no urémicos puede ser realizados en aquellas sobrecargas liquidos severos resistentes al tratamiento diurético, en insuficiencia cardiaca congestiva y edema pulmonar, cirrosis hepática con ascitis, nefropatia diabética con síndrome nefrótico, se pueden extraer de 2-8 litros de agua en periodos de tiempo relativamente breves.

La hemofiltración es un método de tratamiento enteramente nuevo del enfermo urémico. La aplicación de este método de reemplazamiento de la función renal se ha desarrollado solo recientemente, ya que requiere la utilización de membranas sintéticas con una apropiada permeabilidad y capacidad de retención de solutos. Consiste en el paso de sangre a traves de una membrana de una gran permeabilidad de modo que es capaz de extraer moléculas de Pm pequeño y grande con igual facilidad y al mismo ritmo. De esta forma se realiza "limpieza" de la sangre

del urémico sin utilizar líquido de diálisis. La hemofiltración se ha sugerido como una alternativa a la diálisis convencional, ya que es el método que más se asemeja al funcionamiento de la membrana glomerular (28).

La hemofiltración se ha mostrado más eficaz para control de hipertensión resistente al tratamiento, para control de la hiperlipidemia y para una mayor mejoría de la neuropatía periférica relacionándose esto último con un mayor aclaramiento de las moléculas medianas.

En algunos pacientes, se ha observado descenso de PTH inmunoreactiva haciéndose un balance de calcio, ligeramente positivo y negativo de fosfato. Se han encontrado cantidades significativas de PTH en el ultrafiltrado pero no se sabe si corresponde a hormona intacta o a fragmentos (29). Tampoco se ha detectado 25 OH D en el ultrafiltrado.

En resumen, podemos decir que una de las ventajas más importantes de la hemodilución es el mejor control de la hipertensión y una mejor tolerancia a la ultrafiltración. También se consigue un mejor control del fosfato plasmático, sin que pueda esto explicarse por un aumento de las eliminaciones.

Se han señalado en la hemofiltración pérdidas proteicas de hasta 20-30 gr/6 horas (30) y así como pérdidas de somatomedín B necesario para el crecimiento, lo cual limita su uso en niños (31).

Los resultados clínicos obtenidos con este nuevo cuadro de tratamiento son muy prometedores, pero todavía es un procedimiento terapéutico experimental y el número de pacientes tratados es relativamente pequeño. Es necesario una aplicación clínica más extensa, así como mejoras técnicas que nos permitan un buen control de la ultrafiltración y el reemplazamiento líquido, para delinear el papel exacto de este método en el tratamiento y manejo del enfermo con insuficiencia renal terminal.

COMPLICACIONES DEL ENFERMO EN DIALISIS

Las consecuencias de la insuficiencia renal se reflejan en último término en cada órgano y sistema del enfermo. La severidad y naturaleza de estas consecuencias ha experimentado un cambio profundo con el advenimiento de la terapéutica diálitica realizada de forma crónica. Los síntomas más floridos de la uremia se ven ahora con menor frecuencia ya que los pacientes son diagnosticados precozmente y comienzan a dializarse antes de que estos aparezcan. Sin embargo ciertas anomalías que no eran frecuentes (osteodistrofia, polineuritis) en la era prediálisis, aparecen ahora, ya que la vida de los pacientes se prolonga con la diálisis. Así, nuevos síntomas, no vistos previamente en el estado uremico han sido identificados ahora en pacientes en hemodialisis periódica.

Clasificaremos las complicaciones del enfermo dializado en tres grandes grupos:

- 1) Complicaciones que mejoran con la diálisis.
- 2) Complicaciones que progresan o persisten a pesar de la terapéutica diálítica.
- 3) Complicaciones que aparecen en el curso de la terapéutica diálítica.

1) Complicaciones que mejoran con la diálisis.-

Entre estas se cuentan los trastornos del equilibrio hidro-electrolítico y del balance ácido-base, trastornos neurológicos, dermatológicos y gastrointestinales (Tabla 1-2).

En este grupo incluimos también los trastornos cardiovasculares que resultan de un balance hidrosalino anómalo, como hipertensión arterial (que se controla solo con diálisis en el 75-80% de los casos) e insuficiencia cardíaca en ausencia de enfermedad miocárdica subyacente y atribuida a sobrecarga hidrosalina exclusivamente. El edema de pulmón que aparece en esta situación puede ser explicado también por sobrecarga de volumen únicamente. Así, la existencia de el llamado "pulmón urémico" por aumento de la permeabilidad capilar pulmonar de causa urémica, se ha puesto en entredicho y no se acepta de forma taxativa en el momento actual (37).

TABLA 1.-2

Complicaciones uremicas que mejoran con la diálisis

1) TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO HIDRO-ELECTROLITICO Y ACIDO-BASE:

Retención de agua y sal.- Hiponatremia.- Hiperpotasemia.-
Hipocalcemia.- Hiperfosfatemia.- Hipermagnesemia.-
Acidosis Metabólica.

2) TRASTORNOS NEUROLÓGICOS:

Centrales.- Insomnio, cefalea, irritabilidad neuro-muscular,
somnolencia, convulsiones, coma.

Periféricos.- Síndrome de la "piernas inquietas", parestesia,
parálisis, calambres, mioclonías.

3) TRASTORNOS DERMATOLÓGICOS:

Palidez, pigmentación, prurito, equimosis, excoriaciones,
depositos dérmicos de calcio.

4) TRASTORNOS GASTROINTESTINALES:

Anorexia, náuseas, vómitos, gastroenteritis, hemorragia gastrointestinal, úlcus péptico.

5) TRASTORNOS HEMATOLOGICOS:

Diatésis hemorrágica (defecto plaquetario).

6) TRASTORNOS CARDIOVASCULARES:

Hipertensión volumen dependiente, insuficiencia cardíaca, pericarditis, "pulmón urémico".

2) Trastornos que persisten o progresan a pesar del tratamiento diálítico.-

Existen un gran número de síntomas que aparecen con la progresión de la insuficiencia renal y que no mejoran o incluso empeoran con la instauración de la diálisis.

En este grupo incluiremos la hipertensión refractaria a diálisis y ultrafiltración, la pericarditis, aterosclerosis, hipertrigliceridemia e hiperlipoproteinemia, anomalías tiroideas, infertilidad y disfunción sexual, osteodistrofia renal y polineuritis.

Tanto la pericarditis como la polineuritis pueden ser incluidas en los dos grupos. La aparición de síntomas de neuropatía periférica y/o pericarditis es signo de uremia muy evolucionada e indicación de iniciar la terapéutica dialítica para evitar su progresión. Sin embargo, por causas no bien conocidas, estas complicaciones pueden aparecer en enfermos ya en hemodiálisis y aparentemente bien dializados, considerándose entonces su aparición como signo de diálisis inadecuada.

3) Complicaciones que aparecen en el curso de la terapeutica dialítica.-

Entre estas se cuentan la ascitis refractaria, la hepatitis, hiperesplenismo y la demencia en diálisis.

Las complicaciones cardiovasculares son la principal causa de muerte del enfermo en diálisis (38). Como hemos visto previamente, la diálisis es capaz de controlar algunas de estas complicaciones, como hipertensión volumen-dependientes, algunas formas de pericarditis e insuficiencia cardiaca por sobrecarga hidrosalina. Sin embargo, existen otras complicaciones que no se previenen con la terapeutica dialítica como son las complicaciones ateroscleroticas (infarto de miocardio, enfermedad coronaria), hipertensión resistente a deplección de volumen y la miocardiopatía congestiva urémica.

El objeto de la presente Tesis es estudiar con ecocardiografía y otros metodos no invasivos (electrocardiograma, fonocardiograma, Rx. de tórax, pulso carotideo) el corazón del sujeto en diálisis con el proposito de valorar su anatomía y función y conocer mejor la fisiopatología de las com-

plicaciones cardiacas. Con este estudio pretendemos tambien sacar implicaciones terapeuticas y profilacticas de estas complicaciones que mencionaremos en capitulos posteriores.

40-86

MATERIAL Y METODOS

MATERIAL

El material de esta Tesis consta de 60 enfermos con insuficiencia renal terminal en hemodialisis periodica, siendo 39 varones y 21 hembras. La edad media es de 38 años con edades comprendidas entre 17 y 61 años. El tiempo medio de estancia en dialisis es de 2.5 años con un minimo de 1 año y un maximo de 5 años. El esquema de dialisis consiste en 15 horas semanales (5 horas 3 veces por semana). El dializador empleado es de placas Gambro-Lundia de 1 m² de superficie y 11.5 de grosor. En 5 enfermos se utilizó un RP 6 HP de 1 m² de superficie y 30 de grosor, por la presencia de polineuropatia severa y en uno de ellos por porfiria cutanea. El motivo fue el mayor aclaramiento de moleculas medianas de este tipo de dializador con respecto al primero (Tabla II-1).

La etiologia de la insuficiencia renal de estos enfermos viene expresada en la Tabla II-2.

TABLA II-1

MATERIAL.-

A.- 60 enfermos 21 ♂
 39 ♂ Edades: 17-61 años
 media; 38 años.

B.- Tiempo en programa de hemodialisis:

1 a 5 años

valor medio 2.5 años

C.- Esquema de diálisis: 15 horas semanales

(5 horas 3 veces por semana)

D.- Tipo de dializador:

1) Gambro Lundia Plate

Membrana: Cuprophane

Grosor de la membrana: 11.5 μ

Superficie de la membrana: 1 m²

Coefficiente de ultrafiltración: 0.5 kg/H - TMP = 100 mmHg

1 kg/H - TMP = 200 mmHg

Capacidad: 82 ml - TMP = 100 mmHg

129 ml - TMP = 200 mmHg

2) RP 6 HP

Membrana: RP AN 69 o base de capolimero de acrilonitrilo.

Superficie: 1.03 m^2

Coefficiente de ultrafiltración: 20 ml/h/mmHg

Capacidad: $170 \text{ ml (20) - TMP} \approx 70 \text{ mmHg}$

Grosor de la membrana: 30μ

Aclaramiento:

Para un flujo de 200 ml/m y una ultrafiltración de 600 ml/h :

Urea = 153 ml/m

Creatinina= 130 ml/m

Vit.B12= 60 ml/m

Inulina= 35 ml/m

TABLA 11-2

ETIOLOGIA DE LA INSUFICIENCIA RENAL DE LOS ENFERMOS ESTUDIADOS.-

<u>Enfermedad renal</u>	<u>n° casos</u>	<u>%</u>
Glomerulonefritis	19	31.6%
Etiología no filiada	12	20 %
Riñones poliquísticos	9	15 %
Nefroangioesclerosis	7	11.6%
Nefropatía intersticial	4	6.6%
Pielonefritis	2	3.3%
Nefropatía por analgésicos	2	3.3%
Riñones hipogénéticos	1	1.6%
Nefropatía hereditaria (Alport)	1	1.6%
Nefropatía diabética	1	1.6%
Nefrocalcinosis	1	1.6%
Tuberculosis renal	1	1.6%
Incidencia de hipertensión arterial	26	43.3%

A todos los enfermos se les realizan mediciones periódicas (mensuales) de los siguientes parametros bioquimicos:

creatinina, urea, trigliceridos, colesterol, hematocrito, calcio, fosforo, potasio, bicarbonato, transferrina, acido urico, proteinas totales, y fosfatasa alcalina.

En las figuras 11-1, 11-2, 11-3 vienen expresados los valores medios de estos parametros durante los dos años (1978-1979) que dura el estudio de estos enfermos.

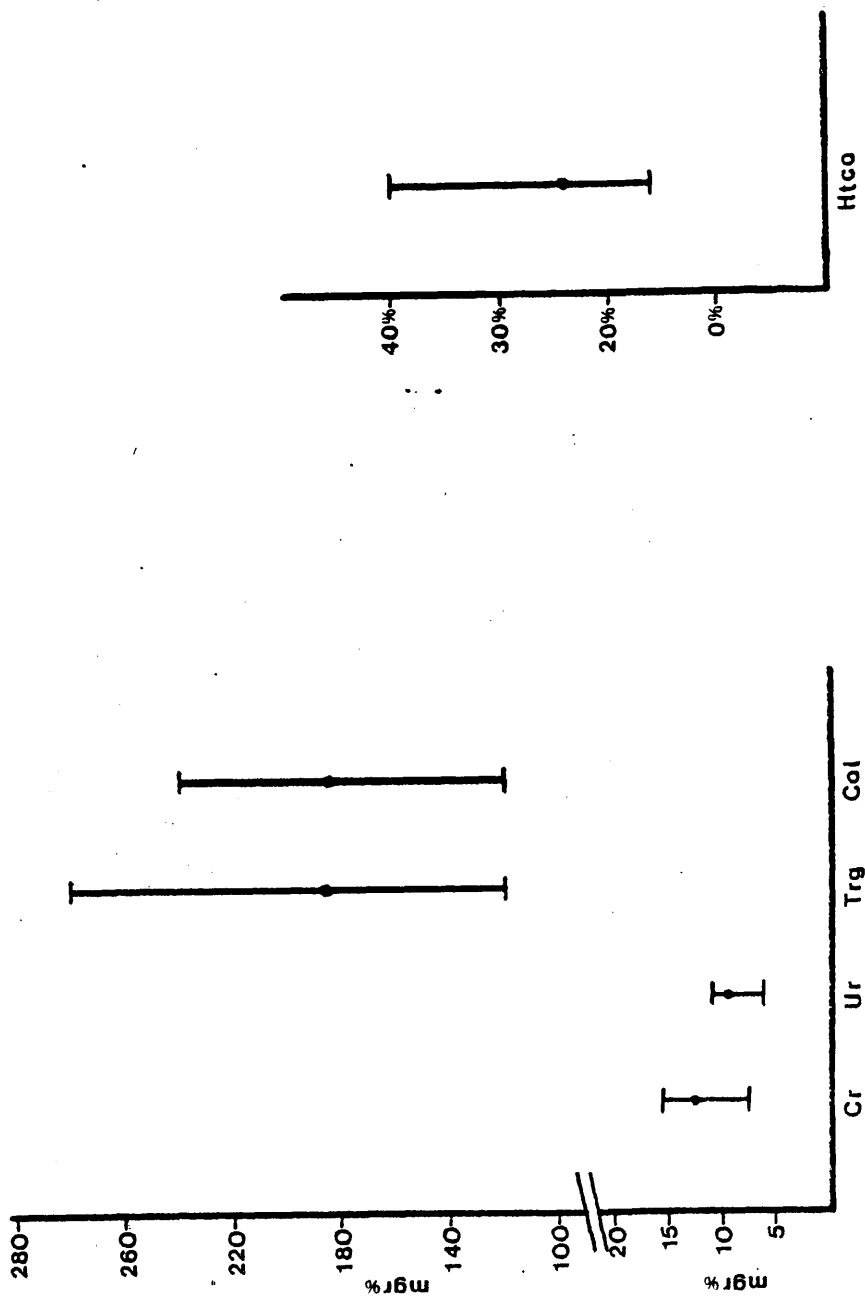


Fig. 11-1.- Valores medios de la Creatinina(cr), Urea(ur), Trigliceridos(Trg) y Colesterol(col) y Hematocrito(Htco) del conjunto de los 60 enfermos estudiados durante los dos años 1978-1979.

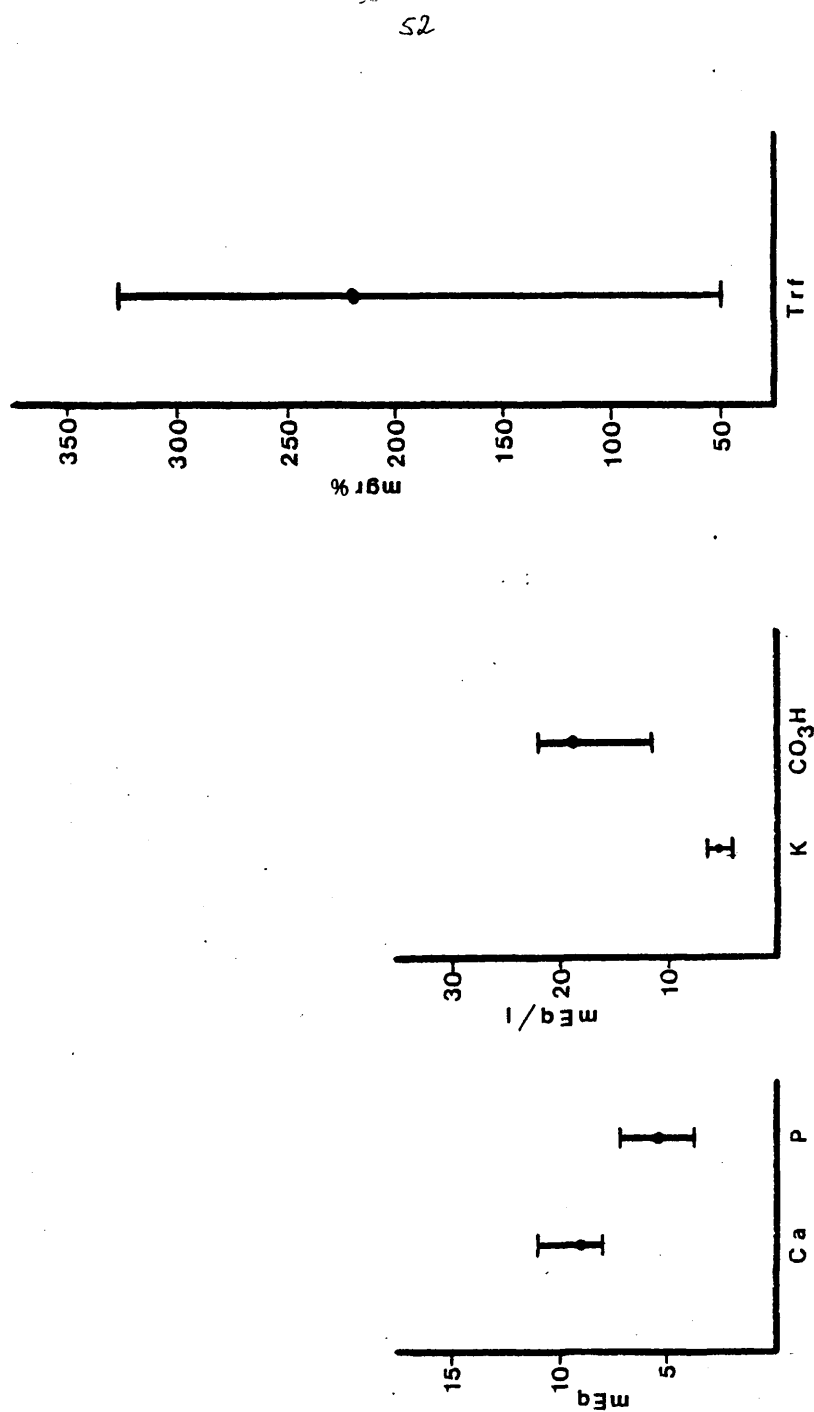


FIG. 11-2.- Valores medios del Calcio(Ca), Fosforo(P), Potasio(K), Bicarbonato (CO₃H) y Transferrina (Trf) del conjunto de 60 enfermos estudiados durante los dos años 1978-1979.

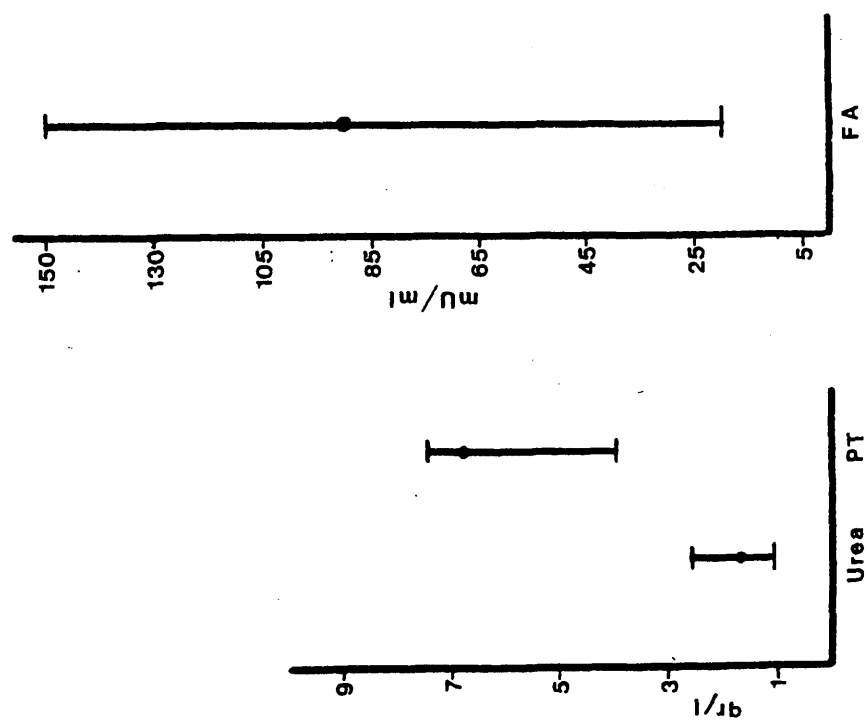


FIG. 11-3.- Valores medios de la Urea, Proteínas Totales(PT) y Fosfatasa Alcalina(FA) del conjunto de los 60 enfermos estudiados durante los años 1978-1979. .

METODOS

Los 60 enfermos que constituyen esta Tesis han sido sometidos a dos tipos de procedimientos, cuya descripción constituyen los metodos.

1.- Metodos Nefrologicos.-

Los metodos nefrologicos son esencialmente medidas terapeuticas, es decir la hemodialisis periodica. Su desarrollo historico, tipos, pautas y complicaciones han sido revisados en otra sección.

2.- Metodos Cardiológicos.-

Los cardiológicos son metodos diagnosticos y son utilizados para valorar y cuantificar los efectos de la hemodialisis periodica sobre el corazon.

Todos los pacientes de esta Tesis fueron sometidos a los siguientes metodos diagnosticos en diferentes ocasiones:

- Estudio Ecocardiografico (Modo M)
- Pulso carotideo
- Electrocardiograma
- Radiografia simple (PA) y Lat. de torax
- Medición de la Tensión arterial (esfingomanometro)

Descripción del Metodo Cardiologico.-

Los 60 enfermos fueron sometidos a estudio basal con los 5 metodos diagnosticos arriba mencionados. El estudio basal se hizo en todos los pacientes inmediatamente de finalizada la sesión de hemodialisis.

Ello es importante ya que la deplección de volumen que produce la hemodialisis (de 0.5 a 3 kg) puede, como veremos en otra sección de la Tesis, alterar los volúmenes cardiacos. Al realizar los estudios ecocardiograficos en las mismas condiciones en todos los pacientes, se minimizan las variaciones y por ello se hacen mas fidedignas las comparaciones.

Estudio Ecocardiografico.-

Se efectua con el paciente en decubito supino, con leve inclinación de 30-45°. En algunos casos se requirió la colocación del paciente en decubito lateral izdo (30°) para delimitar con mas claridad el septo interventricular (39, 40).

El transductor se colocó en el 3°, 4°, ó 5° espacio intercostal izdo cercano al esternón, segun los métodos clásicos de la exploración ecocardiografica. Solo en muy contados

casos ante la imposibilidad de obtener un trazado ecocardiografico con la técnica mencionada, se recurrió a colocar el transductor en el area subxifoidea (39, 40).

Los mandos del ecocardiografo que controlan el "gain", "Reject", "Depth compensation" y "damping" fueron ajustados correctamente para obtener una imagen adecuada (40).

El haz de ultrasonido fue orientado en la posición 2 (Fig. 11-4) que es la ideal y universalmente aceptada, para valorar la anatomia y función ventricular izda. (39, 40).

De los registros mencionados se obtuvieron las siguientes medidas:

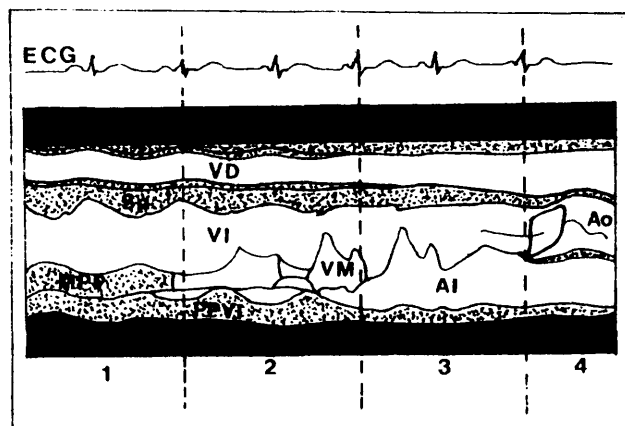


Fig. II.-4.- Diagrama de los cortes anatomicos que resultan de las diferentes posiciones del transductor.

E.C.G.= Electrocardiograma.

V.D.= Ventrículo derecho.

V.I.= Ventrículo izquierdo.

V.M.= Valvula mitral.

A.I.= Auricula izquierda.

Ao.,= Aorta

Sp= Septo interventricular.

MPP= Musculo papilar posterior.

PPVI= Pared posterior ventrículo izquierdo.

A) Diametros ventriculares izquierdos.-

1.- Diametro diastolico.- (en cm.)

Tomando la diastola como la distancia máxima entre el eco endocárdico del septo interventricular y el eco endocárdico de la pared ventricular izquierda en el momento de inscribirse la onda R del ECG. (Fig. 11-5).

2.- Diametro sistolico.- (en cm.)

Tomando el diametro sistolico en el momento de máximo acercamiento entre los ecos endocárdicos del septo interventricular y de la pared posterior del ventriculo izdo. (Fig. 11-5).

B) Grosos del septo interventricular y pared libre del ventriculo izquierdo.-

1.- Grosor de la pared libre del ventriculo izquierdo (en cm.)
(Fig. 11-5).

Medida en diastole (coincidiendo con la inscripción de la onda R).

Medida en sistole. En el punto de máximo grosor.

2.- Grosor del septo interventricular (en cm.) (Fig. 11-5).

Tanto en sistole como en diastole.

3.- Relación Grosor septal / Grosor de pared posterior
(en diastole).

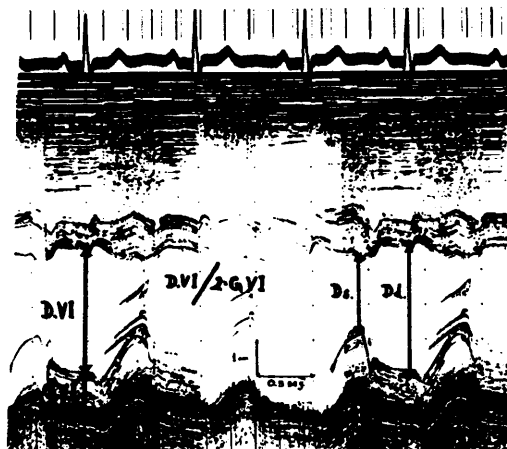


Fig. 11-5.- Medidas ecocardiograficas de los grosores y diámetros del ventrículo izquierdo.

D.V.I.= Diametro del ventrículo izquierdo.

G.V.I.= Grosor del ventrículo izquierdo.

D.S.= Diametro sistolico del ventrículo izquierdo.

D.d.= Diametro diastolico del ventrículo izquierdo.

C) Análisis ecocardiográfico para detectar la presencia de derrame pericárdico.-

La presencia y cuantificación de derrame pericárdico se hizo según la técnica ecocardiográfica clásica (41).

D) Registro del pulso carotídeo.-

En él se midió el período eyectivo, tomando desde el pie de ascenso del pulso hasta la incisura dicrota (expresado en sg.) (Fig. 11-6).

Con todas estas medidas obtenidas de los trazados ecocardiográficos se aplicaron una serie de fórmulas para obtener los siguientes parámetros anatómicos y funcionales del ventrículo izquierdo.

1.- Presencia ó ausencia de Hipertrofia ventricular izquierda.-

El grosor normal del septo interventricular y pared libre del ventrículo izquierdo es:

0.6 - 1.1 cm (valor medio 0.9) (39)

Se considera que existe hipertrofia con valores mayores de 1.1 cm.

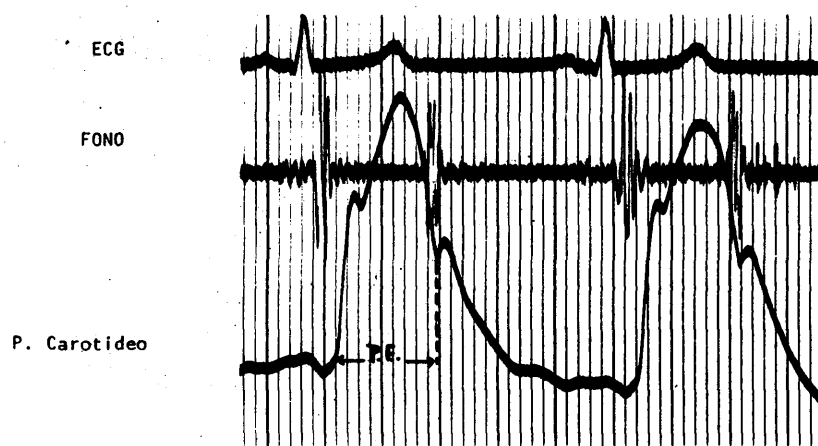


Fig. II-6.- Período eyectivo (P.E.)

II.- Valoración del tipo de hipertrofia : simétrica ó asimétrica.-

En las hipertrofias simétricas el grado de engrosamiento septal es igual al de la pared libre del ventrículo izquierdo.

En las hipertrofias asimétricas, el septo interventricular se engruesa mas que la pared ventricular.

$$\text{Hipertrofia simétrica : } \frac{\text{Grosor septal}}{\text{Grosor ventricular}} < 1.3 \quad (42)$$

$$\text{Hipertrofia asimétrica: } \frac{\text{Grosor septal}}{\text{Grosor ventricular}} > 1.3 \quad (42)$$

III.- Valoración del grado de dilatación ventricular.-

1.- Diámetros ventriculares izquierdos:

Valores normales: 3.7 - 5.5 cm (39)

2.- Volúmenes ventriculares izquierdos.

Se calculan con arreglo a la fórmula de Teichholz y col. (43).

$$\text{Volumen: } \frac{7}{2.4 + D} \times D^3$$

D : Diámetro ventricular (bien sistólico o diastólico)
expresado en cm.

IV.- Presencia o ausencia de derrame pericardico.-

Se valoró la cuantía del derrame en grados I, II, III, IV ó taponamiento segun la tecnica clasica (41).

V.- Valoración de la función cardíaca.-

Para ello se utilizaron las siguientes formulas:

1) Fracción de eyección (expresado en %)

$$\text{F.E.: } \frac{\text{Volumen diastolico} - \text{Volumen sistolico}}{\text{Volumen diastolico}} \times 100 \quad (39)$$

F.E. < 50% indica disminución de la función ventricular.

2) Velocidad de acortamiento circunferencial de la fibra muscular (Vcf) expresado en cir/seg. Se considera anormal < 0.82 cir/seg.

$$\text{Vcf} = \frac{\text{Díametro diastolico} - \text{Díametro sistolico}}{\text{Díametro diastolico} \times \text{Periodo eyectivo}} \quad (45)$$

VI.- Masa ventricular.- (en gramos)

Se calculó con arreglo a la formula : (46)

$$\text{Masa(en gr)} = 0.77 \times 10^{-3} (\text{DdVI} + \text{GdVI} + \text{Gdsp})^3 - (\text{DdVI})^3 + 2.4$$

DdVI = Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo.

GdVI = Grosor diastólico del ventrículo izquierdo.

Gdsp = Grosor diastólico del septo.

Se consideró una masa aumentada cuando era mayor de 200 gr.

VII.- Índice de Stress parietal del ventrículo izquierdo.-

Mediante la formula: (47, 48)

$$\text{Índice de Stress} = \frac{P \times D}{G} \quad \text{en unidades arbitrarias.}$$

P = Presión sistólica ventricular, asumiéndola igual a la TA
sistólica del paciente (en mm de Hg)

D = Diámetro ventricular sistólico (en mm de Hg)

G = Grosor sistólico del ventrículo izquierdo (en mm de Hg).

VII B.- Relación masa/volumen medida por el cociente D/2G. Los valores
normales son 2.98 ± 0.06 (321).

VIII.- Cálculo ecocardiográfico del volumen minuto.-

Se calculo con arreglo a la formula:

$$Vm = VE \times Fc = (Vd - Vs) Fc$$

VE = Volumen de eyección

Vd = Volumen diastólico

Vs = Volumen sistólico

Fc = Frecuencia cardiaca.

IX.- Resistencias vasculares sistémicas.-

Existen varias formulas para el calculo incruento (ecocardiográfico) de las resistencias vasculares sistémicas. Nosotros hemos utilizado la siguiente formula modificada de Stefadourous y col. (11, 12).

$$\text{Resistencias perifericas} = 0.865 \left(TAm \times \frac{80}{Vm} \right) + 216 \quad (49, 50)$$

(dinas/seg/cm⁻⁵)

TAm = Tensión arterial media

Vm = Volumen minuto

$$TAm = \frac{TS + (TD \times 2)}{3}$$

TS = Tensión arterial sistólica

TD = Tensión arterial diastólica

Se consideran como valores normales de las Resistencias perifericas 1209 ± 69 dinas/seg/cm⁻⁵.

65 fin

RESULTADOS

RESULTADOS

1.- Estudio ecocardiografico.-

Con arreglo a los parametros obtenidos del estudio ecocardiografico, ya referidos previamente, hemos dividido a nuestros enfermos en 5 grupos.

Grupo 1.- Normales.- (Fig. III-A)

Compuesto por 9 enfermos (17.6%) con un corazon normal desde el punto de vista ecocardiografico. Las edades oscilaban entre 17 y 51 años con una edad media de 35 años, 5 varones y 4 hembras. El diametro diastolico del ventriculo izquierdo (DdVI) es de 4.7 ± 0.64 cm.; el grosor diastolico del ventriculo izquierdo (GdVI) es de 0.98 ± 0.10 ; la relación diametro/doble del grosor (D/2G) es de 2.40 ± 0.27 ; la fracción de eyección (FE) es de $58.8 \pm 10.4\%$; el volumen minuto (Vm) es de 4.48 ± 1.68 l/m; las resistencias perifericas (RP) son de 2.003 ± 869.5 dinas/seg \times mn^{-5} ; la velocidad de acortamiento de la fibra muscular (Vcf) es de 1.27 ± 0.42 ; la relación: grosor del septo/ grosor de la pared libre del ventriculo izquierdo (septo/VI) es de 0.96 ± 0.17 . De los 9 enfermos 2 eran hipertensos y 7 no lo eran. (Tabla III-1).

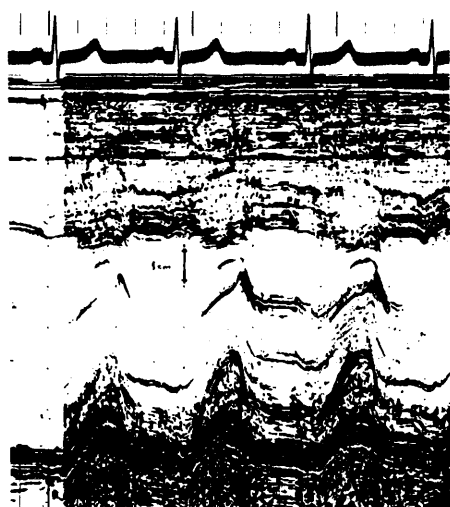


Fig. III-A.- Patrón ecocardiografico del corazón normal.

Grupo II.- Dilatados.- (Fig. III-8)

Consta de 12 enfermos (19.6%) con dilatación ventricular. Según el grado de dicha dilatación se realizan dos subgrupos:

- A) Dilatación leve.- Consta de 8 enfermos, 4 varones y 4 hembras, de edades comprendidas entre 17 y 48 años, con una edad media de 35 años. El DdVI oscilaba entre 5.7 y 6 cm. con un valor medio de 5.8 ± 0.1 ; el GdVI es de 1.04 ± 0.16 ; el D/2G es de 2.85 ± 0.40 ; la FE es de $56.4 \pm 9.5\%$; el Vm es de 6.95 ± 1.44 l/m; las RP son de 1206 ± 181 dinas/seg \times mn⁻⁵; la relación septo/VI es de 0.90 ± 0.21 ; la Vcf es de 1.18 ± 0.2 . De los 8 enfermos de este grupo hay 1 hipertenso siendo el resto normotensos. (Tabla III-2).
- B) Dilatación severa.- Consta de 5 enfermos; 4 varones y 1 hembra, de edades comprendidas entre los 18 y 56 años, con una edad media de 37 años. El DdVI es de 7.3 ± 0.7 cm; el GdVI es de 1.02 ± 0.18 cm; el D/2G es de 3.69 ± 1.05 ; la FE es de $56.2 \pm 6.9\%$; el Vm es de 11.72 ± 2.79 ; las RP son 818 ± 96 dinas/sg \times mn⁻⁵; la relación septo/VI es de 0.77 ± 0.22 ; la Vcf es de 1.01 ± 0.19 . En este grupo ninguno era hipertenso (Tabla III-2).

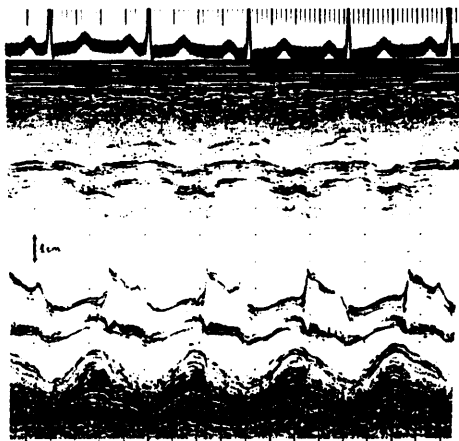


Fig. III-8.- Patrón ecocardiografico del corazón dilatado.

En este grupo hay 2 enfermos (3% del total) del subgrupo B (JLG y PJLR) con FE y vcf disminuidas. Hay un tercer enfermo del subgrupo A(BGB) tambien con función ventricular depri- mida, pero que no lo consideramos como miocardiopatía congestiva uremica por tratarse de un enfermo diabético ya que esta enfermedad facilita y predispone a la insuficiencia cardiaca.

GRUPO III.-

A) Hipertroficos.- (Fig. III-C)

Consta de 18 enfermos de edades comprendidas entre 18 y 42 años con una edad media de 31 años. Hay 11 varones y 7 hembras. El DdVI es de 5.07 ± 0.63 cm; la Vcf es de 1.29 ± 0.49 ; el GdVI es de 1.29 ± 0.10 cm; el D/2G es de 1.96 ± 0.25 ; la FE es de $59 \pm 10\%$; el Vm es de 5.64 ± 2.26 l/m; las RP son de 1865 ± 905.4 dinas/sg \times mn⁻⁵; la relación septo/VI es de 0.99 ± 0.33 . En este grupo hay 11 hipertensos y 7 normotensos. (Tabla III-3).

B) Hipertrofia asimétrica del septo.- (Fig. III-C)

Consta de 9 enfermos (17.6%) con hipertrofia asimétrica ventricular definida por una relación septo/VI mayor de 1.3. De los 9 enfermos hay 7 varones y 2 hembras, de edades comprendidas entre 20 y 61 años, con una edad media de 43 años. El DdVI es de 4.81 ± 0.99 cm; el GdVI de 0.96 ± 0.16 cm; el D/2G es de 2.54 ± 0.67 ; la FE es de $56.22 \pm 3.77\%$; el Vm es de 5.69 ± 3.33 l/m; las RP son de 2037 ± 1166 dinas/sg \times mn⁻⁵; la relación septo/VI es de 1.55 ± 0.24 ; la Vcf es de 1.36 ± 0.69 . En este grupo hay 6 hipertensos y 3 normotensos (Tabla III-4).

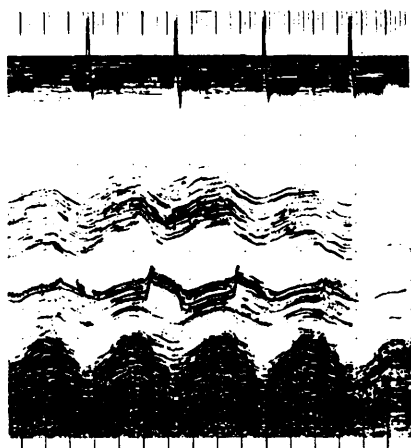


Fig. III-C.- Patrón ecocardiografico del corazón con hipertrofia ventricular simétrica.

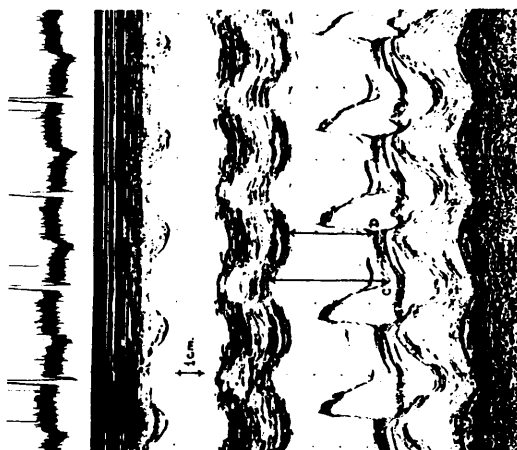


Fig.- III-C.- Patrón ecocardiografico del corazón con hipertrofia ventricular asimétrica o hipertrofia asimétrica del septo.

Grupo IV.- Pericardicos.- (Fig. III-0)

Consta de 11 enfermos (11.7%) con presencia de derrame pericardico. Hay 6 varones y 5 hembras, de edades comprendidas entre 18 y 59 años con una edad media de 44 años. El DdVI es de 5.55 ± 0.93 ; el GdV es de 1.09 ± 0.15 cm; el D/2G es de 2.54 ± 0.45 ; la FE es de $61.87 \pm 8.69\%$; el Vm es de 7.11 ± 3.13 l/m; las Rp son de 1379 ± 542.8 dinas/sg \times mn⁻⁵; la relación septo/VI es de 1.07 ± 0.19 ; la Vcf es de 1.42 ± 0.61 . En este grupo hay 2 enfermos hipertensos y 9 normotensos (Tabla III-5).

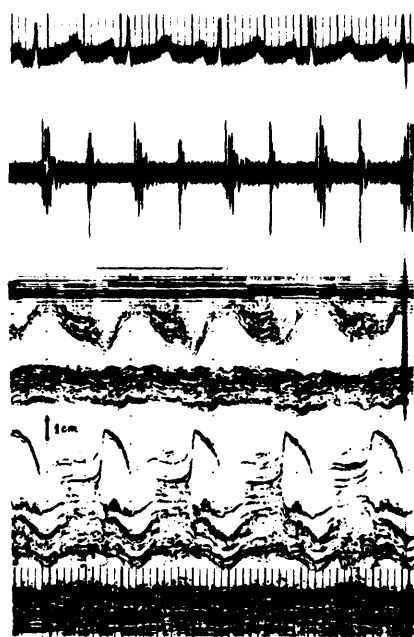


Fig.- III-D.- Patron ecocardiografico del corazón con derrame pericardico.

TABLA III-1 NORMALES

Pact	Sexo	Edad	Dd	Gd VI	D/2G	FE	Vm	RP	Septo/VI	HA	Vcf
A.D.	H	51	5.0	1.09	2.24	50	3.1	2.298	0.9	NO	-
J.J.P.	V	34	3.9	0.92	2.06	50	2.0	4.022	1.0	SI	0.98
J.M.B.	V	17	5.0	1.07	2.33	84	4.6	1.509	1.03	NO	1.5
B.M.J.	V	35	5.5	1.08	2.54	59	8.7	9.795	0.69	NO	2.12
A.M.	H	35	4.4	1.07	2.05	52	3.4	2.113	1.0	NO	0.86
M.R.X.	H	35	4.6	0.9	2.55	63	4.9	1.439	1.18	NO	1.13
I.S.P	H	24	4.9	0.89	2.95	60	4.4	1.572	0.69	NO	0.64
J.J.M.S.	V	29	4.4	0.91	2.41	54	4.1	2.241	1.18	SI	1.09
G.M.B.	V	57	5.0	1.0	2.50	58	5.2	1.856	1.0	NO	1.25
Media		35.2 ± 13	4.74 ± 0.64	1.32 ± 0.96	2.40 ± 0.27	58.8 ± 10.4	4.48 ± 1.68	2.003 ± 869.5	0.96 ± 0.17		1.27 ± 0.42

74

TABLA III-2.- DILATADOS

76

Pacientes	Sexo	Edad	Dd	Gd V I	D/2G	FE	Vm	RP	Septo/VI	Wcf	HA
<u>Dilat.-leve</u>											
J.M.B.	V	47	6.0	0.83	3.6	56	9	1.138	1.3	1.25	NO
M.A.	V	29	6.0	1.16	2.58	51	6.4	1.405	0.86	0.87	SI
J.C.	V	17	5.8	1.0	2.9	49	5.9	1.231	0.77	0.92	NO
A.C.A.	V	33	5.7	0.93	3.06	47	4.7	1.482	0.64	0.83	NO
E.M.C.	H	29	5.7	0.9	3.1	72	6.9	1.151	0.71	1.35	NO
L.C.P.	H	48	5.7	1.07	2.66	56	6.7	1.207	0.93	0.91	NO
V.B.	H	43	5.9	1.10	2.68	66	8.9	884	1.09	1.35	NO
B.G.B.	V	41	6.0	1.33	2.25	45	7.1	1.157	0.93	0.80	NO
Media			5.8	1.04	2.85	56.4	6.95	1.206	0.90	1.03	
DS			0.13	0.16	0.40	9.5	1.44	181	0.21	0.28	
<u>Dilat.-severa</u>											
A.A.	V	37	6.7	1.0	3.35	60	8.9	884	0.9	0.91	NO
J.C.	H	43	7.1	1.09	3.25	55	9.4	900	0.91	0.90	NO
J.L.A.P.	V	18	6.5	1.18	2.75	63	12.2	783	0.84	1.26	NO
J.L.G.	V	56	8.0	0.72	5.5	45	15.9	665	-	0.79	NO
P.J.L.R.	V	46	8.2	1.13	3.62	45	12.2	858	0.44	0.77	NO
A.H.	V	38	6.9	1.1	3.13	55	12.4	848	1.36	-	SI
Media		37.46	7.3	1.02	3.69	56.2	11.72	818	0.77	1.01	
DS		11.73	0.7	0.18	1.05	6.9	2.79	96	0.22	0.19	

TABLA III-3

HIPERTROFICOS.-

Paciente	Sexo	Edad	Db	Gd	D/2 G	F.E.	Vm	RP	Septo/VI	Vcf	HA
A.C.	V	28	5.0	1.4	1.78	63%	5.9	1775	0.71	1.25	SI
A.M.S.	V	29	5.2	1.4	1.85	82%	6.9	1142	-	1.83	SI
J.M.G.	V	34	5.6	1.3	2.15	52%	6.3	1523	0.86	1.15	SI
P.E.P.	V	40	5.0	1.16	2.15	58%	5.5	1679	0.7	1.2	SI
C.F.C.	V	41	5.1	1.16	2.19	65%	5.6	1525	1.0	1.23	NO
N.A.S.	H	23	4.6	1.3	1.76	56%	4.5	1644	0.64	1.0	NO
M.J.	H	24	4.0	1.14	1.75	57%	3.2	2811	0.87	1.05	SI
B.V.	H	35	5.15	1.15	2.23	70%	5.7	1430	0.80	1.18	SI
L.M.T.	V	43	4.3	1.28	1.67	47%*	2.3	4313	1.22	0.72*	SI
P.B.	H	35	4.8	1.26	1.90	38%*	2.4	3672	0.52	0.56	NO
J.L.V.S.	V	20	4.7	1.50	1.56	60%	4.8	1561	0.93	1.20	SI
M.V.E.	H	42	4.5	1.3	1.73	69%	5.5	1599	1.46	-	SI
F.D.M.	H	30	5.7	1.42	2.0	61%	7.8	1041	1.12	1.02	SI
J.L.A.P.	V	18	6.5	1.36	2.38	63%	12.2	783	0.84	1.26	NO
J.V.	H	37	5.6	1.33	2.1	62%	5.2	1768	1.27	0.95	NO
J.A.G.	V	15	4.4	1.33	1.65	74%	3.7	2460	0.85	-	NO
A.Y.	V	33	5.28	1.20	2.2	69%	7.0	1401	1.0	2.48	SI
MEDIA		31.55	5.07	1.29	1.96	59	5.64	1865	0.99	1.29	
DS		±	±	±	±	±	±	±	±	±	
		8.7	0.63	0.10	0.25	10	2.26	905.4	0.33	0.49	

* Septo paradójico

TABLA III-4.-HIPERTROFIA ASIMETRICA DEL SEPTO

Pct	Sexo	Edad	Dd	Gd VI	D/2G	FE	Vm	RP	Septo/VI	Vcf	HA
F.D.N.	V	59	4.9	0.8	3.06	50*	5.9	1.306	1.47	#	SI
E.D.H.	H	61	5.5	0.78	3.52	52	6.1	1.271	1.78	0.9	NO
A.H.	V	38	6.9	1.1	3.13	63	12.4	848	1.36	-	SI
M.V.E.	H	42	4.5	1.3	1.73	69	5.5	1.599	1.46	-	SI
L.M.A.	V	44	4.66	0.9	2.58	46*	3.03	2.650	1.38	0.68*	NO
E.U.C.	V	47	5.25	1.0	2.62	63	5.04	1.810	2.08	2.7	SI
L.S.A.	V	32	3.83	1.0	1.91	52*	2.12	4.237	1.66	0.81*	SI
R.U.	V	20	3.62	1.0	1.81	61	2.19	3.478	1.48	1.08	SI
J.M.B.	V	47	4.2	0.83	-	56	9.0	1.138	1.3	1.25	NO
Media		43.3 ±	4.81 ±	0.96 ±	2.54 ±	56.22 ±	5.69 ±	2.037 ±	1.55 ±	1.48 ±	
DS		12.68	0.99	0.16	0.67	8.77	3.33	1.166	0.24	0.69	

* = Septo paradójico

TABLA III-5.- PERICARDITIS

Pct	Sexo	Edad	Dd	GdVI	D/2G	FE.	Vm	RP	Septo/VI	HA	Vcf
N.O.	H	64	4.7	1.0	2.35	64	5.9	1.228	-	NO	1'42
R.H.	V	45	5.4	1.09	2.47	63	6.6	1.543	1.08	SI	1'39
D.M.	H	18	3.8	1.07	1.77	70	2.8	2.521	1.0	NO	1'10
F.D.N.	V	59	4.9	0.8	3.06	41*	5.9	1.306	1.47	SI	-
B.G.B.	V	41	6.0	1.33	2.25	45	7.1	1.157	0.93	NO	1'56
J.C.	H	43	7.1	1.09	3.25	55	9.4	902	0.91	NO	0'90
J.L.A.	V	18	6.5	1.10	2.75	63	12.2	783	0.84	NO	1'26
J.U.	H	37	5.6	1.33	2.1	62	5.2	1.768	1.27	NO	0'95
J.R.U.	H	51	5.9	1.0	2.95	73	11.9	795	1.18	NO	1'6
M.R.	V	57	5.6	1.1	2.54	39*	4.1	1.790	1.0	NO	- *
E.C.	V	55	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M.DS		44.36 ± 15.4	5.55 ± 0.93	1.09 ± 0.15	2.54 ± 0.45	61.87 ± 8.69	7.11 ± 3.13	1.379 ± 542.8	1.07 ± 0.19		1.42 ± 0.61

*= Septo paradojico

II.- Estudio funcional comparativo entre los diferentes grupos.-

Se comparan índices de función ventricular y de la situación hemodinámica en los diferentes grupos descritos. Se excluye de este estudio los enfermos del grupo 3-B, con hipertrofia asimétrica del septo, ya que la aparición de este tipo de hipertrofia en enfermos en diálisis, constituye un hallazgo cuya significación patológica se comentará en una sección aparte.

Los valores medios de los volúmenes diastólicos y sistólicos quedan expresados en las Fig. III-1 y III-2 respectivamente. Como era de esperar, los valores más elevados corresponden al grupo de enfermos con corazón dilatado, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$) con respecto al resto de los grupos. Los enfermos con corazón normal, hipertrofico y pericárdico presentan valores muy similares sin diferencia estadísticamente significativa entre ninguno de ellos.

Los diámetros diastólicos quedan expresados en la Fig. III-3. El valor medio más elevado corresponde, como en el caso anterior, a los enfermos del grupo 2º con corazón dilatado, con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$) con respecto a los de corazón normal, Grupo 1º, y corazón hipertrofico, Grupo 3º-A.

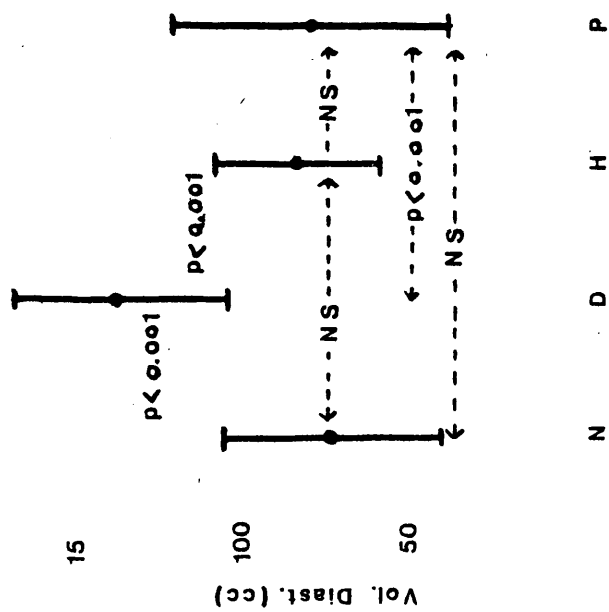


FIG. 111-1.- Valores medios de los volúmenes diastólicos de los 4 grupos: N=Normales, D=Dilatados, H=Hipertroficados, P=Periféricos. NS (No significativo).

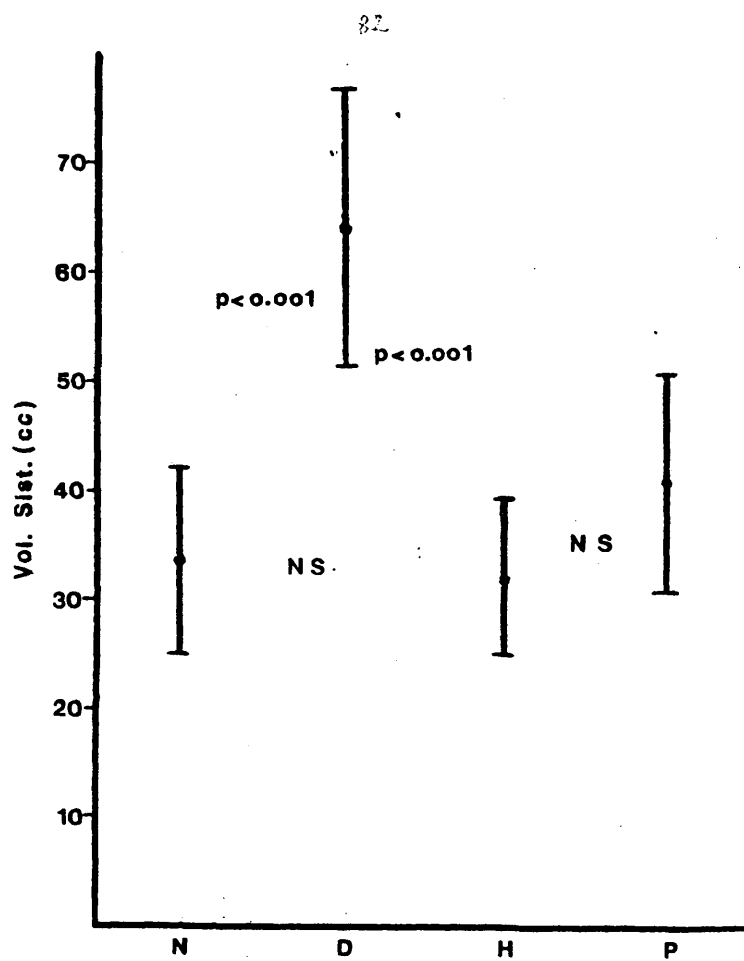
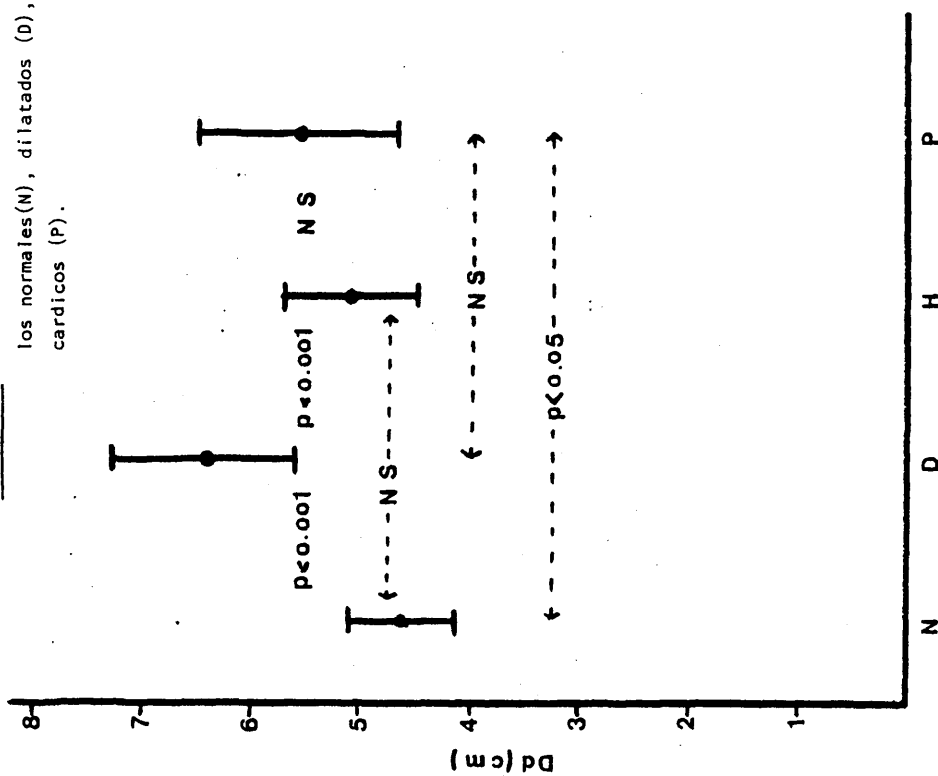


FIG. III-2.- Valores medios y relación comparativa de los volúmenes sistólicos de los 4 grupos: normales (N), dilatados (D), hipertroficados (H) y pericardíacos (P).
NS (No significativa).

FIG. III-3.- Diametros diastolicos, valores medios y diferencias en los normales(N), dilatados (D), hipertroficos (H) y pe cardiacos (P).



El grosor diastólico del ventrículo izquierdo (Fig. III-4) está más elevado en los enfermos del grupo 3^a con corazón hipertrofico, con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$) con respecto a los enfermos del grupo 2^a con corazón dilatado.

La velocidad de acortamiento de la fibra muscular (Vcf) presenta los valores más bajos en los enfermos del grupo 2^a con corazón dilatado (Fig. III-5). Si se comparan los enfermos con dilatación leve (grupo 2^a A), dilatación severa (grupo 2^a B), con el resto de los enfermos como grupo (R), se observa una diferencia significativa ($p < 0.002$) entre los enfermos con dilatación severa y el resto (Fig. III-5). La Vcf del grupo con dilatación leve (grupo 2^a A) es superior a la del grupo con dilatación severa (grupo 2^a B), pero sin que la diferencia sea estadísticamente significativa.

El Stress de la pared libre del ventrículo izquierdo es más elevada, como era de esperar, en los enfermos con corazón dilatado. Si se comparan, como en el caso anterior los enfermos con dilatación leve (Grupo 2^a A), dilatación severa (Grupo 2^a B) y el resto (R), se observa una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.005$) entre los enfermos con dilatación severa (grupo 2^a B) y el resto (R) (Fig. III-6).

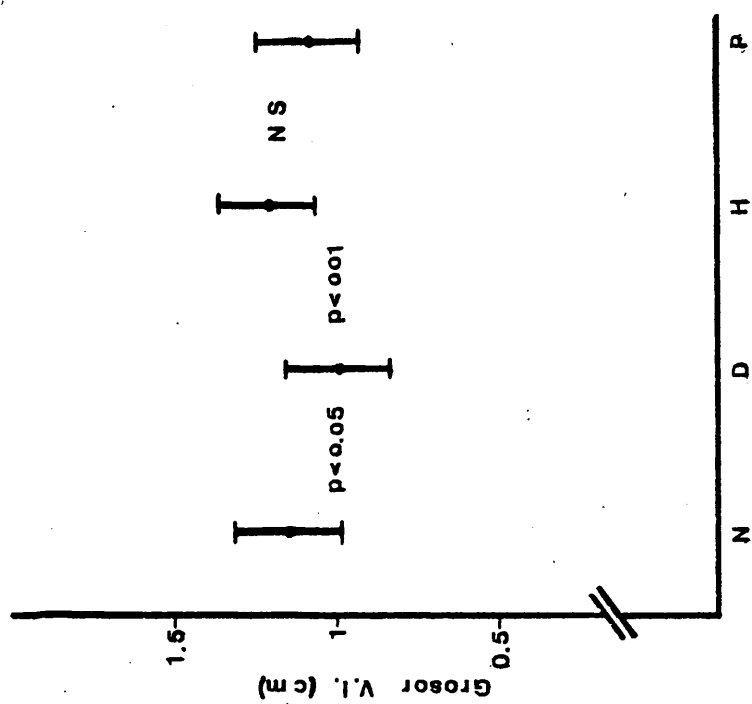


FIG. III-4.- Grosor diastolico del ventriculo izquierdo, valores medios y comparacion de los grupos, normales(N), hipertroficos(H) y pericardicos(P).

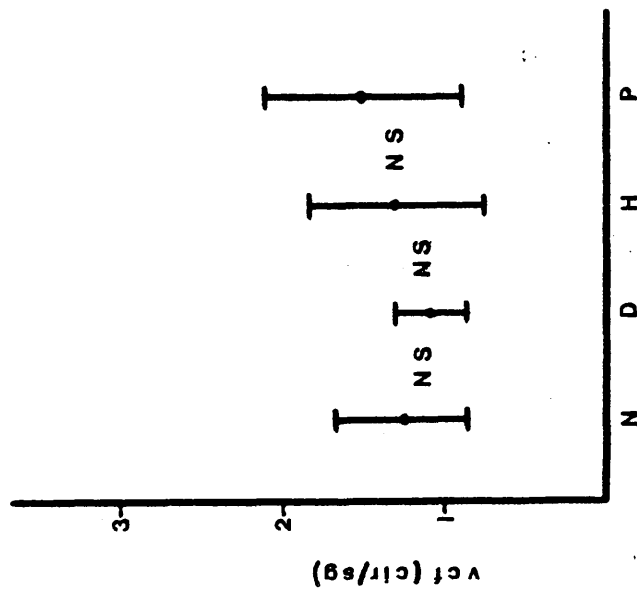


FIG. III-5A. - Velocidad de acortamiento de la fibra muscular(vcf), valores medios y comparación de los 4 grupos; normales(N), dilatados(D), hipertrofos(H) y pericardicos(P). No hay diferencias significativas(NS) entre ninguno de ellos.

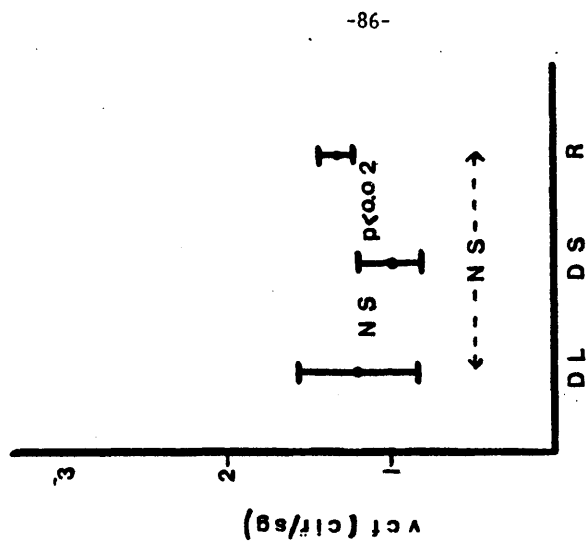


FIG. III-5B. - Se compara la vcf del grupo con dilatación leve (DL), dilatación severa (DS) y el resto de los enfermos tomados conjuntamente(R). Hay diferencia(p 0.02) entre este último y el DS.

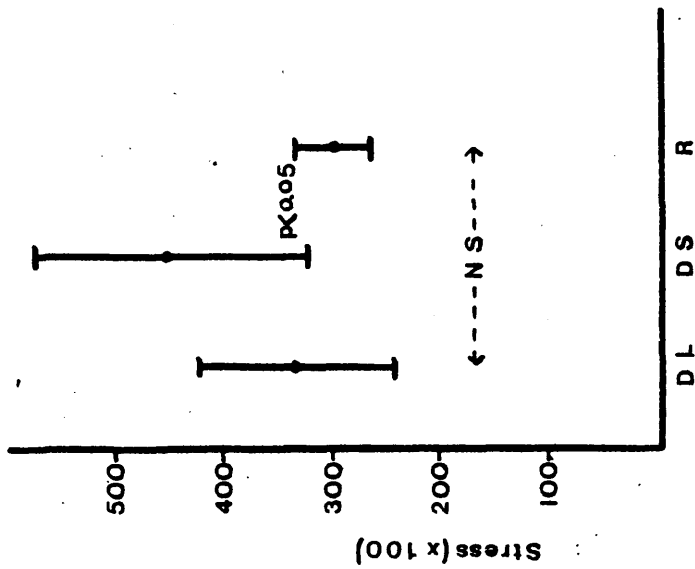


FIG. III-68.- Se compara el stress entre los enfermos con dilatación leve (DL), dilatación severa (DS) y el resto de los enfermos tomados en conjunto (R). Existe diferencia ($p < 0.05$) entre este último y el DS.

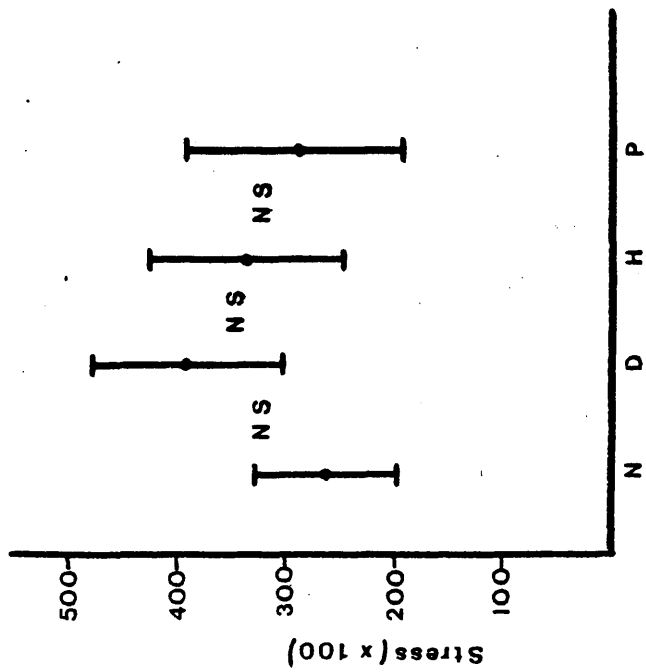


FIG. III-6A.- Stress de la pared libre del ventrículo izquierdo, valores medios y comparación entre los 4 grupos: normales (N), dilatados (D), hipertroficados (H) y pericardios (P). NS (no significativo).

El volumen minuto (Vm) presenta su valor más elevado en el grupo de los dilatados (Grupo 2°), con una diferencia significativa con respecto al grupo normal ($p < 0.001$) y al grupo hipertrofico ($p < 0.005$) (Fig. III-7).

Las resistencias periféricas presentan sus valores más elevados en los corazones normales e hipertroficos, con diferencia estadísticamente significativa entre cada uno de ellos y los corazones dilatados del grupo 2° (Fig. III-8).

La masa miocárdica presenta unos valores medios muy similares en los 4 grupos, sin diferencia significativa entre ninguno de ellos. (Fig. III-9).

En la Fig. III-9 se expresa también la relación D/2G (relación entre el grado de hipertrofia y grado de dilatación). El cociente más elevado (grado de dilatación superior al grado de hipertrofia) se da en el grupo de enfermos con corazón dilatado con una diferencia significativa con respecto al grupo hipertrofico y normal ($p < 0.001$).

En la Fig. III-10 se expresa la relación entre la Vcf y el volumen diastólico del ventrículo izquierdo. la Vcf

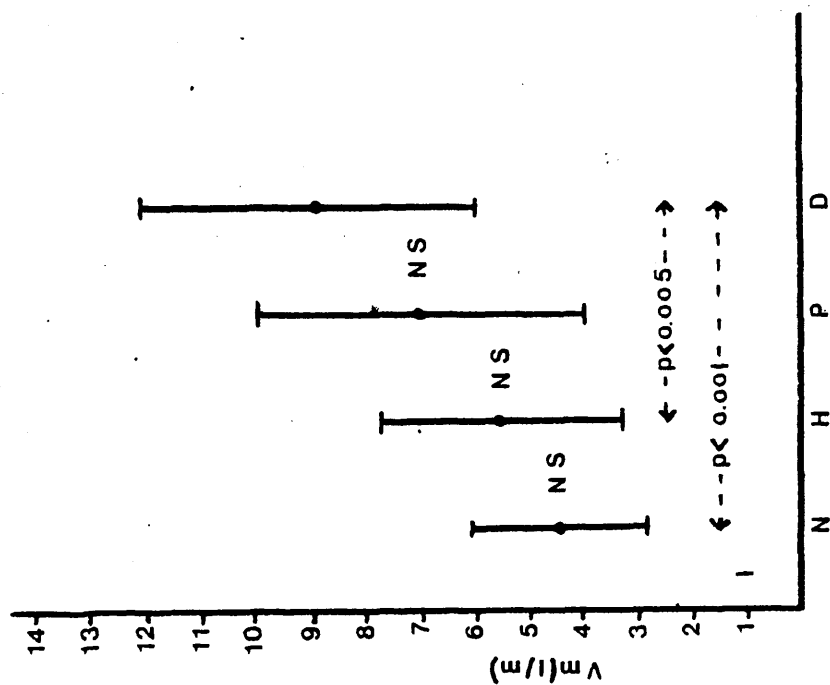


FIG. 111-7.- Valor medio y comparación del volumen minuto (V_m) en litros por minuto, de los 4 grupos: normales (N), dilatados (D), hipertroficados (H) y pericardicos (P). NS (No significativa).

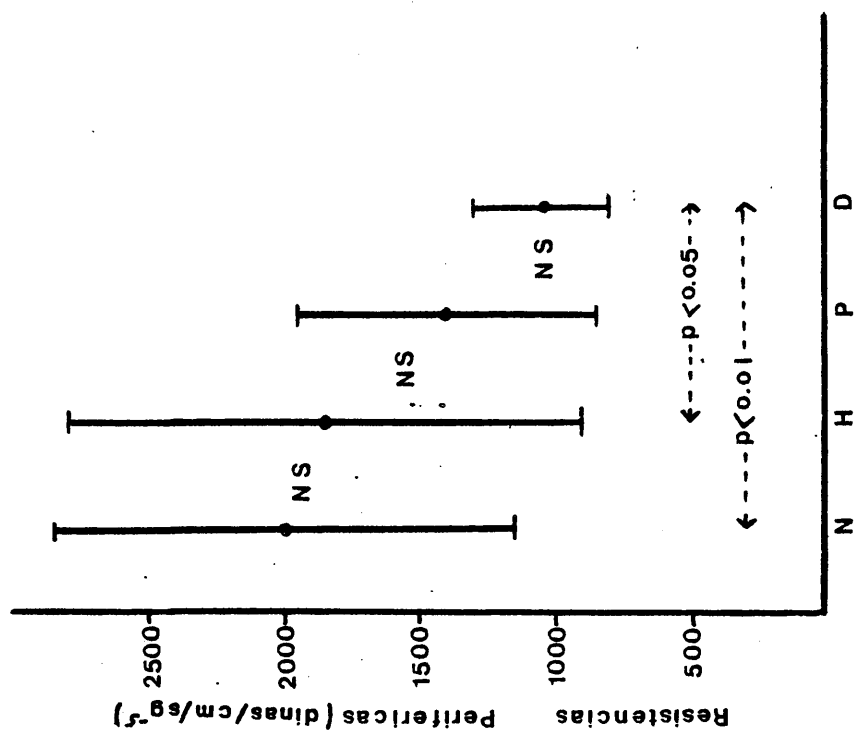


FIG.-8.- Resistencias perifericas, valores medios y comparación de los 4 grupos: normales (N), hipertrofos (H), pericardicos (P) y dilatados (D). NS (No significativo).

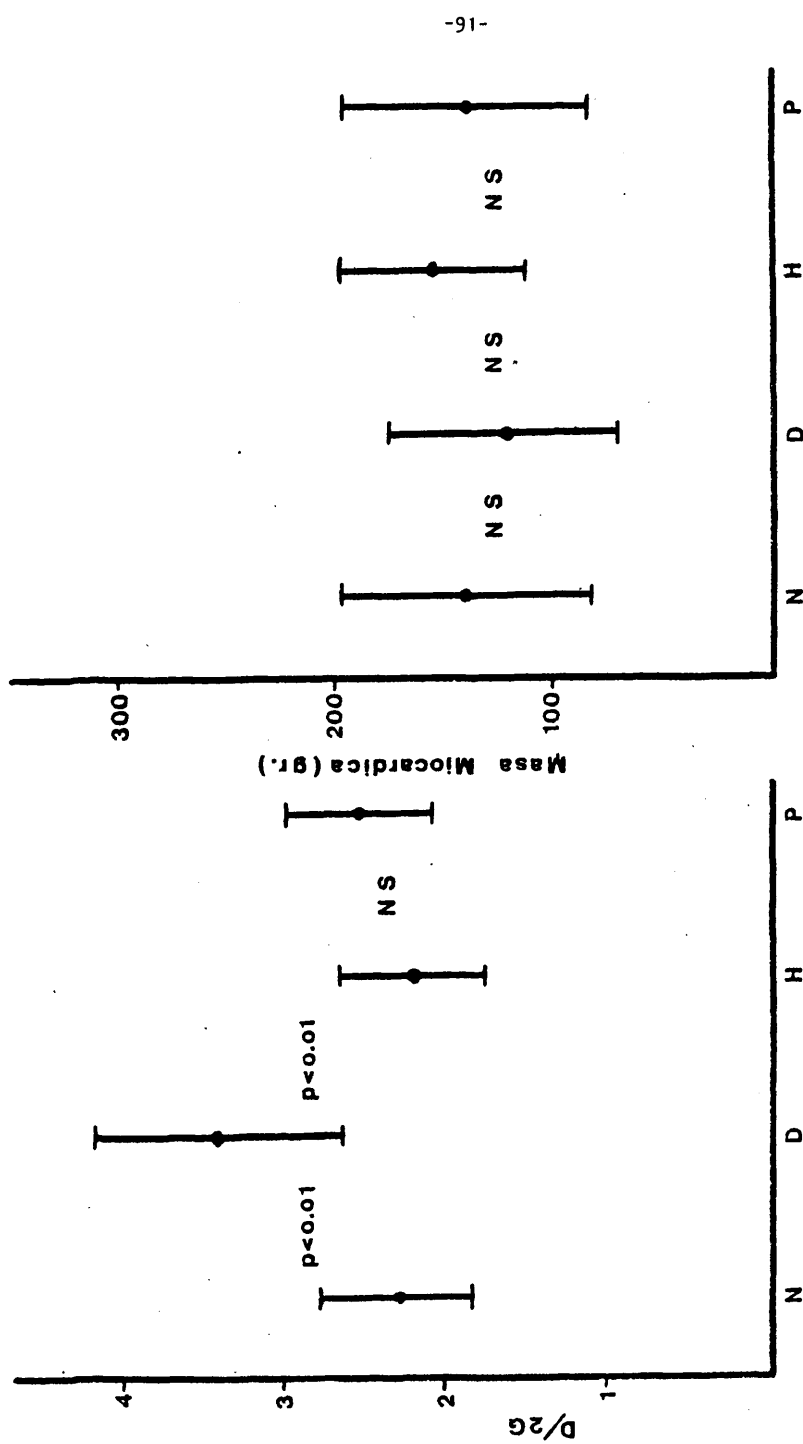


Fig. 111-9. - Se expresa la relación diámetro con el doble del grosor ($D/2G$) del ventrículo izquierdo, y la masa miocárdica de los 4 grupos: normales (N), dilatados (D), hipertrofos (H), pericardicos (P). NS. (No significativa).

va disminuyendo a medida que el volumen diastolico va aumentando según una relación de regresión lineal ($y=17.095 - 0.0048x$). Se observa que los enfermos con dilatación ventricular, tanto leve como severa, presentan los valores mas bajos de Vcf y a la vez los más elevados de volumen diastolico.

Se estudia igualmente la relación entre el trabajo cardiaco y el volumen diastolico (Fig. III-11). La relación que resulta se expresa por una curva parabolica simple, similar a la curva de Starling, ($y= 0.6222x + 236436x - 8461.92$). En la parte ascendente de esta curva se encuentran los enfermos con corazon normal e hipertrofico, mientras que en los de corazón dilatado estan en la parte ascendente alta, cúspide o parte descendente de la curva (Fig. III-11).

$$y = 17095 - 0.0048x$$

v cf (clt/sq)

-93-

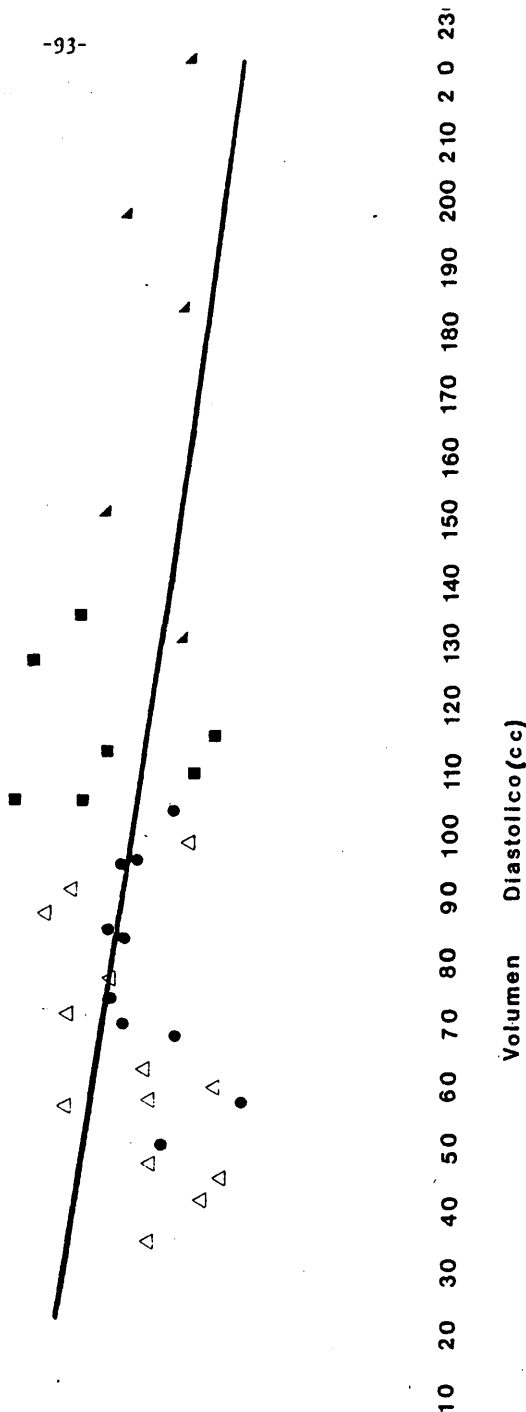


FIG. 111-10.- Relación según una recta de regresión lineal ($y = 17095 - 0.0048x$) entre la velocidad de acortamiento de la fibra muscular (vcf) y el volumen diastólico del conjunto de enfermos, hipertroáficos, normales y dilatados (leves y severos).

$$y=0.6222x+236436x-8461.92$$

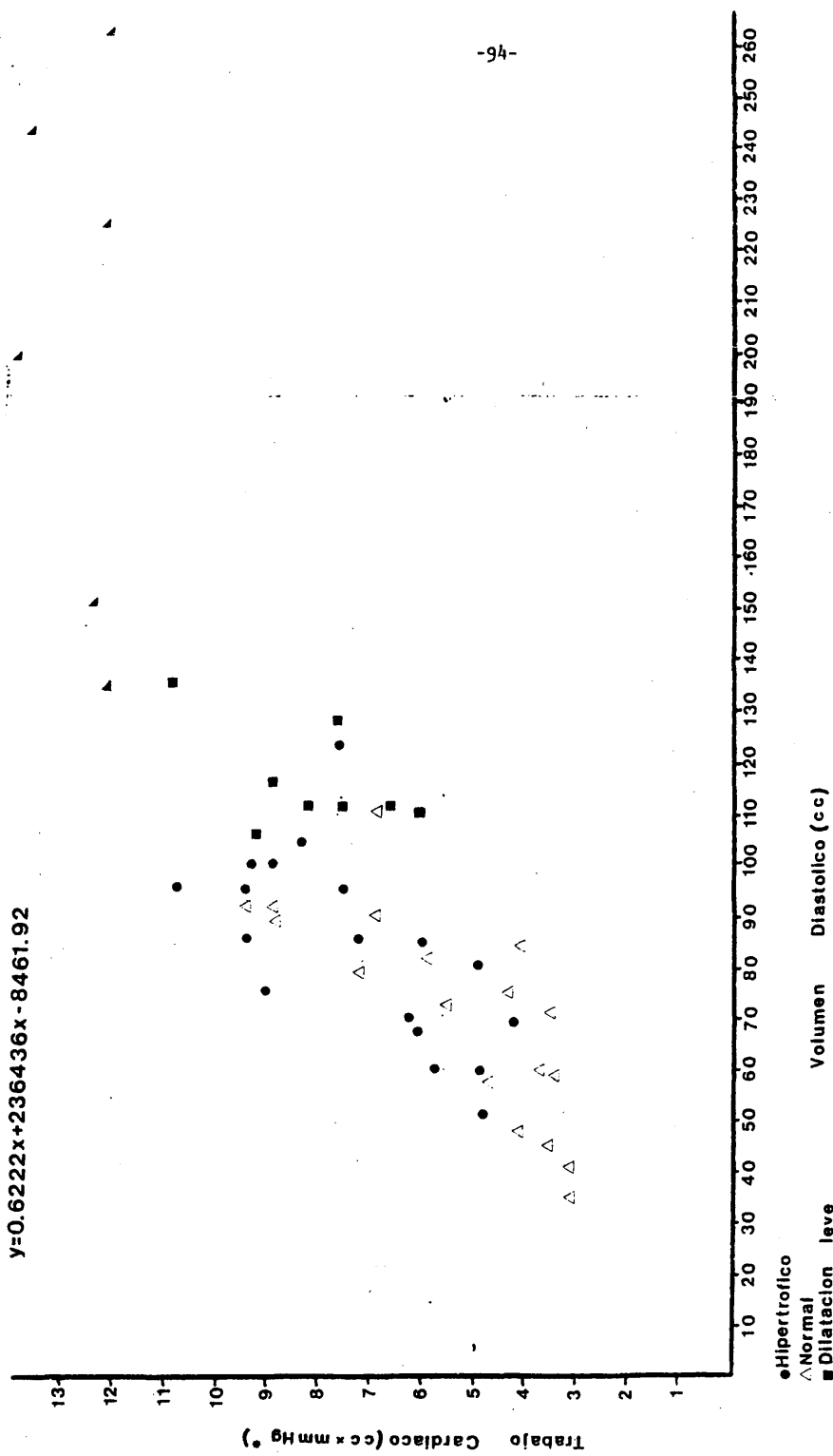


FIG. III-11.- Relación entre el trabajo cardíaco y el volumen diastólico, según una curva parabolica simple($y=0.6222 x + 236436 x - 846192$) del conjunto de enfermos hipertroficicos, normales y dilatados (leves y severos).

III.- Estudio bioquímico.-

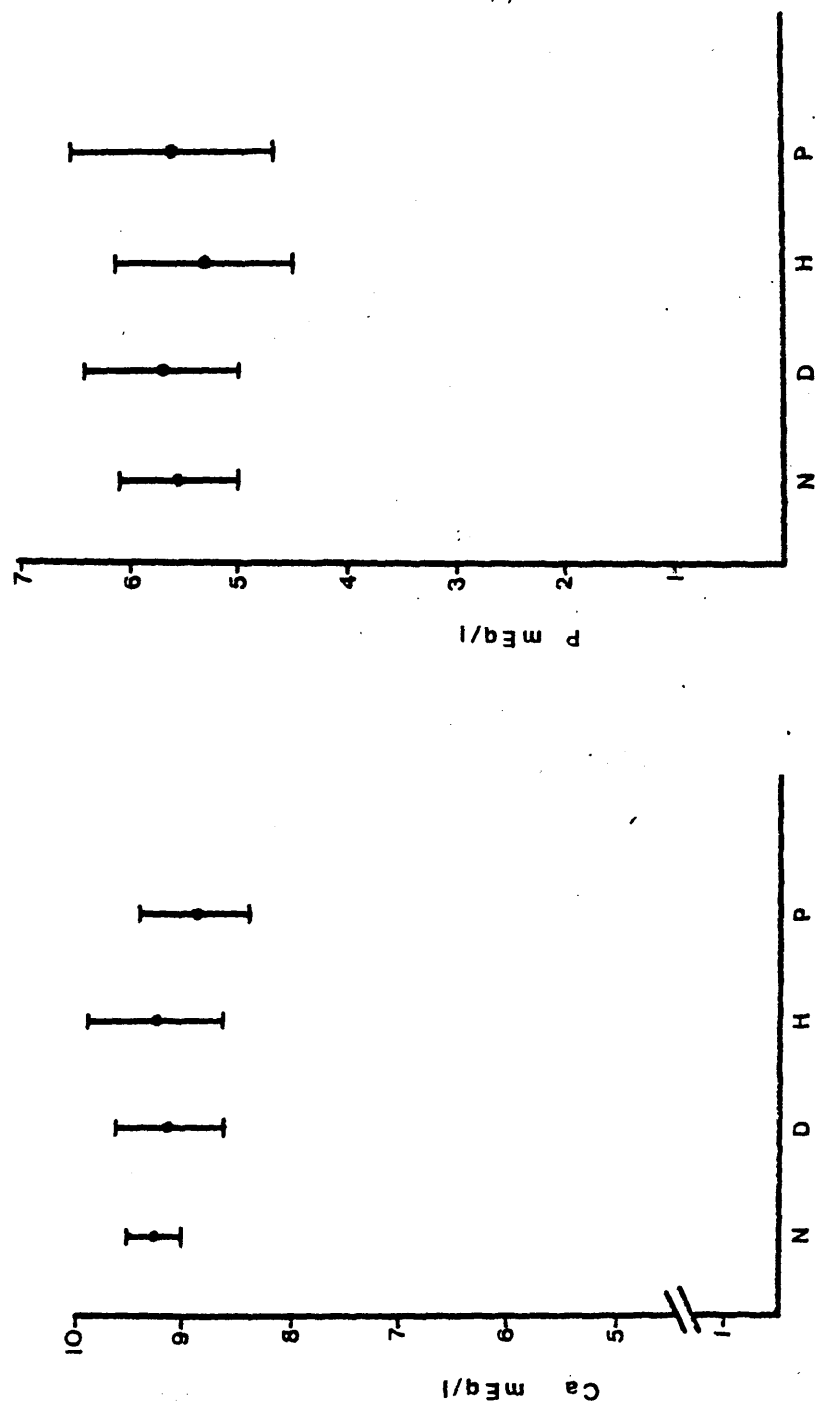
A continuación expresamos los resultados del estudio comparativo de los parametros bioquímicos descritos previamente en el Material (Hematocrito, creatinina, urea, trigliceridos, colesterol, calcio, fosforo, potasio plasmático, bicarbonato plasmático, transferrina, ácido úrico, proteínas totales y fosfatasa alcalina) entre los 4 grupos descritos previamente.

En la Fig. III-12 se expresan los valores de calcio y fosforo; en la Fig. III-13 los de potasio y hematocrito; en la Fig. III-14 los de colesterol y trigliceridos; en la Fig. III-15 la transferrina y Proteínas totales; en la Fig. III-16 el ácido úrico y el bicarbonato y en la Fig. III-17 la urea y la creatinina.

Como vemos no existe ninguna diferencia en los valores medios de estos parametros bioquímicos entre los 4 grupos de enfermos en que hemos clasificado a nuestra población en diálisis. Así todos los enfermos presentan unas alteraciones bioquímicas similares y típicas de su situación de insuficiencia renal terminal a pesar de posser unos patrones

anatomofuncionales cardiacos diferentes. Esto hace poco probable que sea el sustrato bioquímico el determinante principal del diferente comportamiento del corazón en estos enfermos.

FIG. 111-12.- Valores medios del calcio y fósforo de los 4 grupos: normales (N), dilatados (D), hipertrofos y pericardicos (P). NS (No significativa).



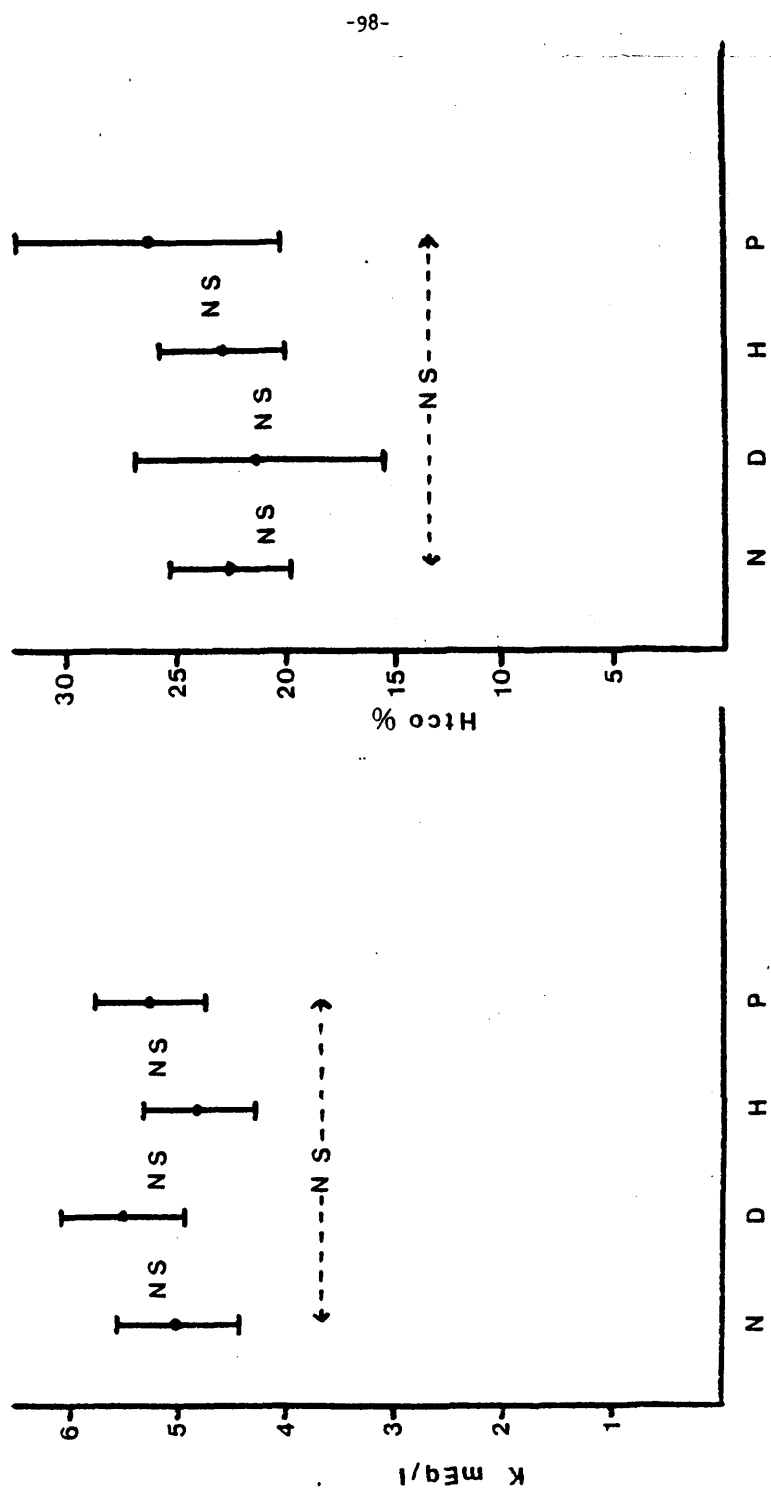
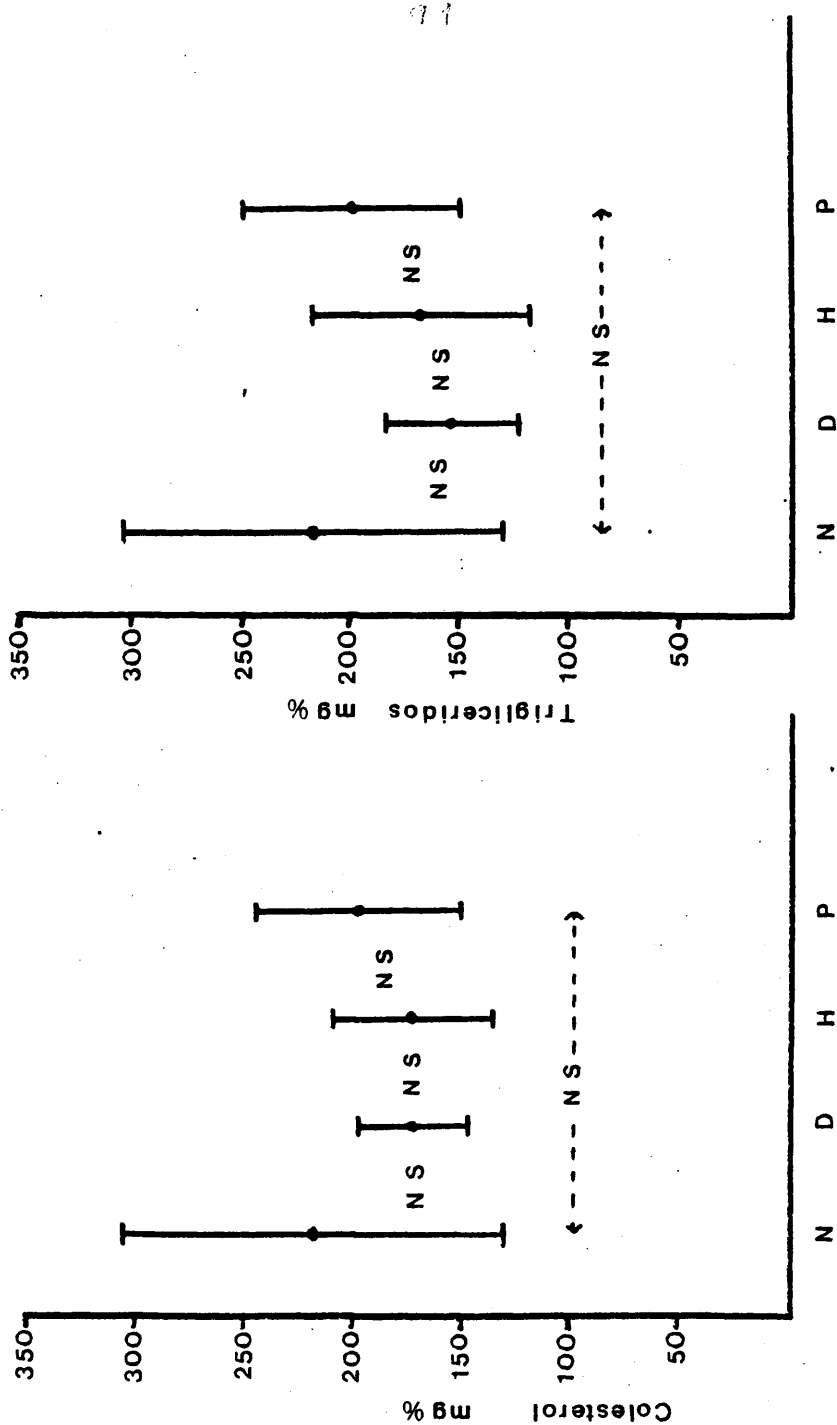


FIG. 111-13.- Valores medios de potasio (K), Htco de los 4 grupos: normales(N), dilatados (D), hipertroficos(H) y pericardicos (P). NS (No significativo).

FIG. 111-14.- Valores medios del colesterol(mg%)y triglicéridos(mg%) de los 4 grupos: normales(N), dilatados(D), hipertrofos (H) y pericardicos(P). NS (No significativo).



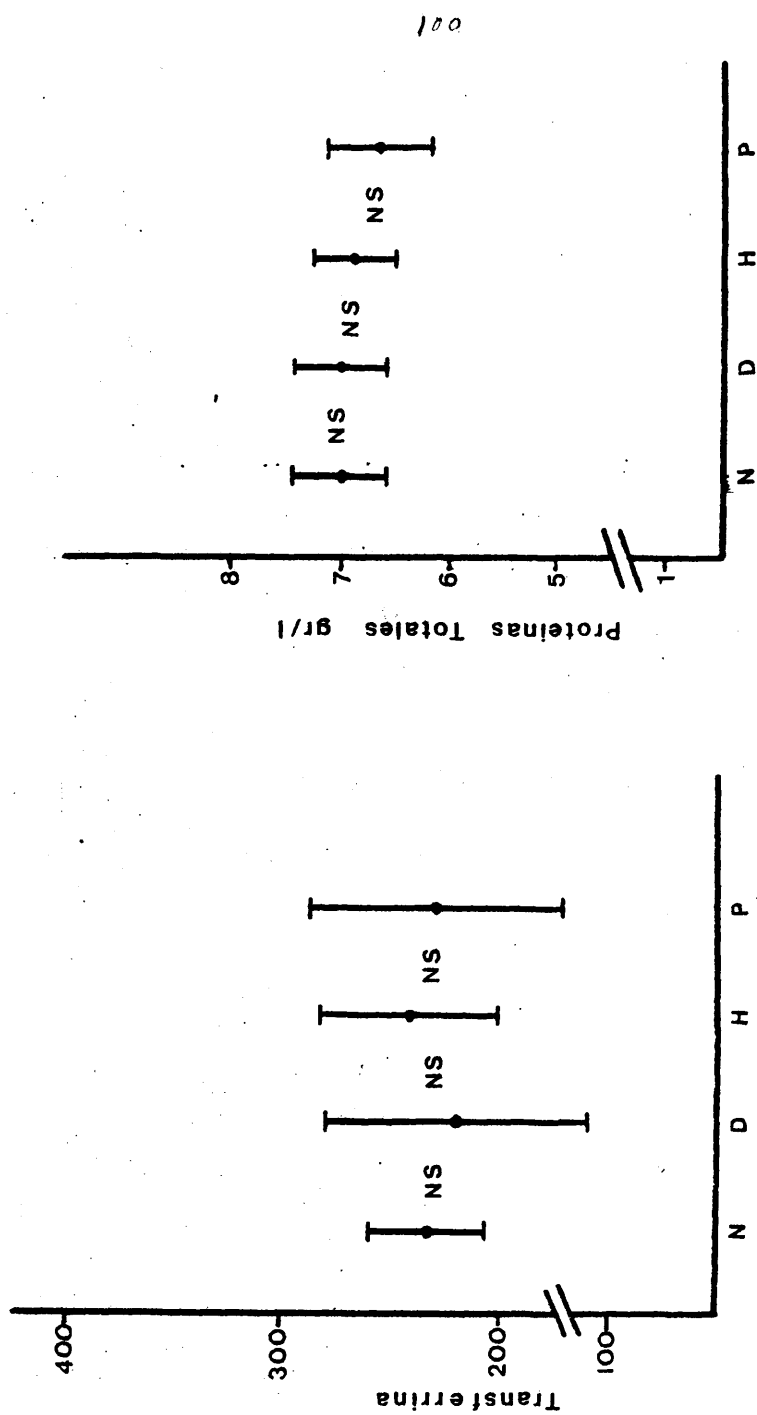


FIG. 111-15.- Valores medios de la transferrina y proteínas totales (gr/l) de los 4 grupos; normales(N), dilatados(D), hipertrofiados(H) y hipertrofiados(P) NS (No significant).

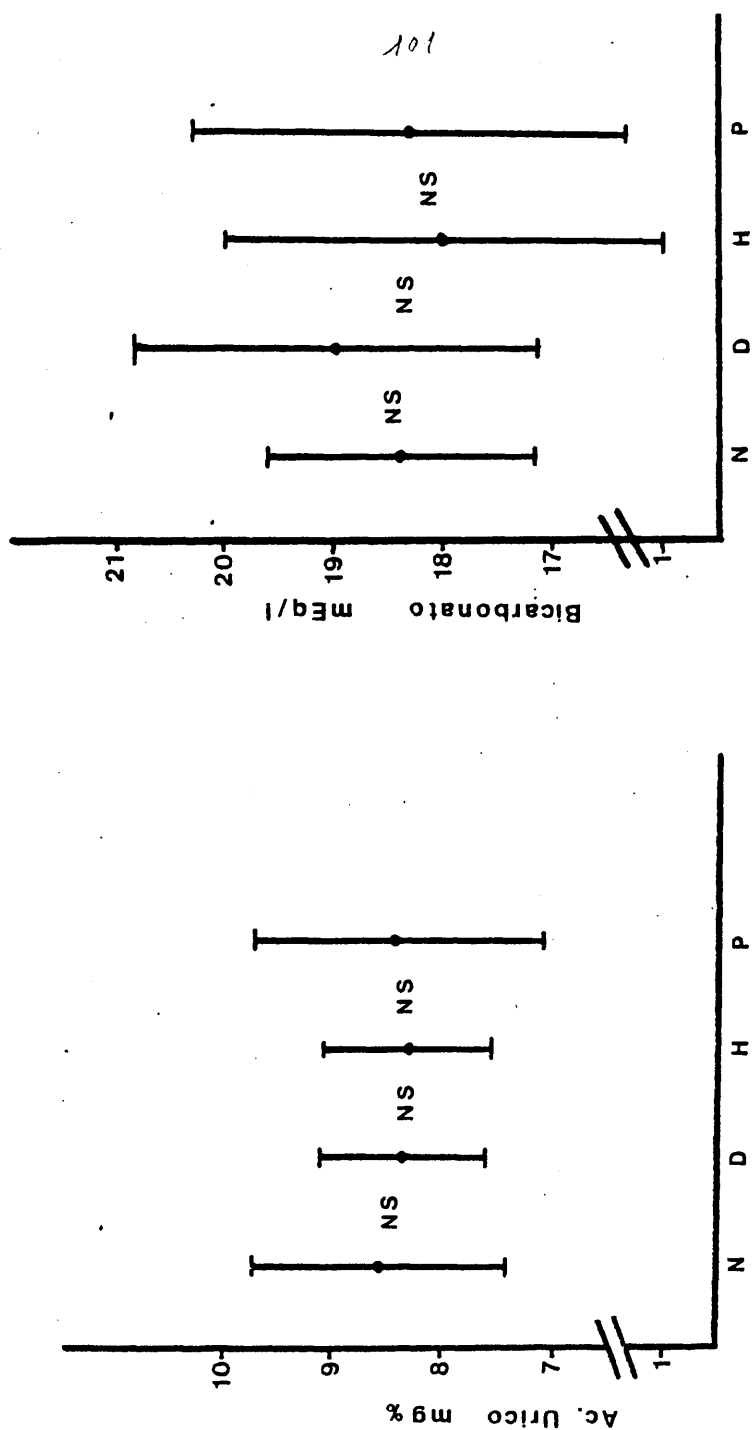


FIG. 111-16.- Valores medios del ácido urico (mg%) y bicarbonato (mEq/L) de los 4 grupos: normales(N), dilatados(D), hipertrofos(H), pericardicos(P). NS (No significativo).

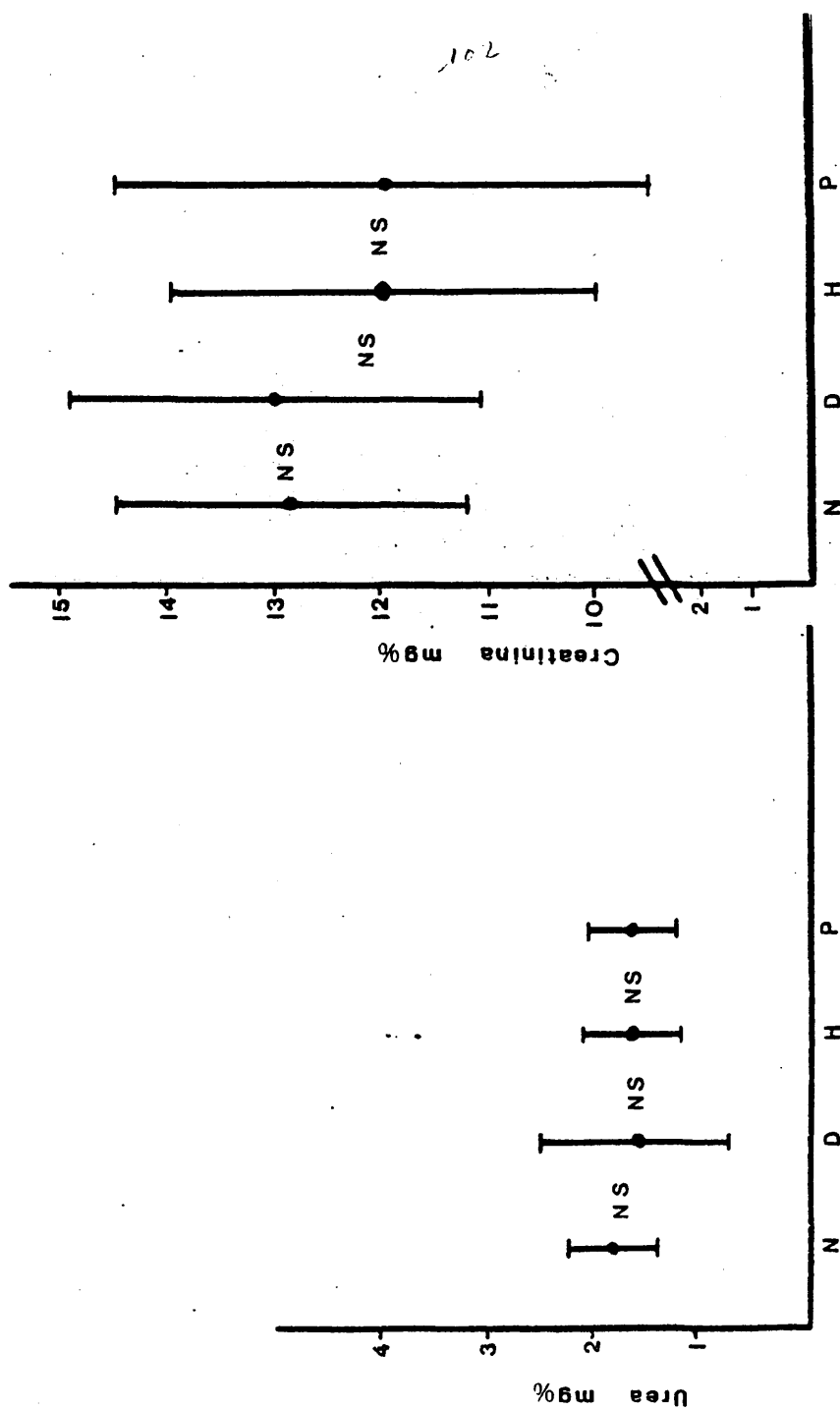


FIG. 111-17.- Valores medios de la urea (mg%) y creatinina (mg%) de los 4 grupos: normales (N), dilatados (D), hipertroficos (H) y pericardicos (P). NS (No significativa).

Estudio electrocardiografico.-

Se realizan electrocardiogramas periódicos, una vez al mes, a todos nuestros enfermos antes o después de la diálisis indistintamente. Se revisan todos los ECG efectuados a cada uno de los pacientes durante los dos años que dura el estudio (1978-1979). Estudiamos los siguientes parámetros electrocardiográficos: frecuencia cardíaca, posición del eje eléctrico del corazón, segmento QT, ritmo, presencia de trastornos del ritmo, signos de isquemia miocárdica y hipertrofia ventricular izquierda utilizando el parámetro SVI+RV6 35 mm como único criterio de hipertrofia.

La frecuencia cardíaca oscila en todos los enfermos entre 55 y 90 latidos por minuto.

La duración del segmento QT está comprendida entre 0.35 y 0.45 segundos.

El eje eléctrico del corazón está comprendido entre -10° y 90° .

Todos los enfermos estaban en ritmo sinusal, salvo un enfermo del grupo I con corazón normal (JMB) que presentaba bloqueo A-V completo congénito.

Como trastornos de la conducción existía además, bloqueo A-V de I grado en un enfermo del grupo III A con hipertrofia ventricular izquierda (HVI); hemibloqueo anterior de rama izquierda en dos enfermos del grupo IV con pericarditis.

Presentaban HVI 19 enfermos. De estos, 8 pertenecían al Grupo III A con HVI ecocardiográficamente: 4 enfermos pertenecían al Grupo III B con hipertrofia asimétrica del septo interventricular; 4 enfermos eran del grupo II con corazón dilatado (3 con dilatación leve y 1 con dilatación severa), y 3 enfermos pertenecían al grupo I con corazón normal.

Estos resultados demuestran ausencia de correlación entre la presencia de HVI por el electrocardiograma y por ecocardiograma. Se pone así mismo de manifiesto la poca utilidad del electrocardiograma para la detección del HVI en los enfermos en hemodialisis periódica. Esta ausencia de correlación pudiera estar relacionada con los cambios electrocardiográficos que ocurren durante la diálisis y que se comentarán a continuación.

Había 4 enfermos con signos de isquemia miocárdica, (descenso del ST y/o cambios de la onda T). De estos 1 pertenecía al grupo II con dilatación severa y los otros 3 al grupo III A con hipertrofia ventricular izquierda. Vemos como tampoco existe correlación entre la presencia de isquemia miocárdica y dilatación cardíaca con función ventricular deprimida como cabría esperar.

Cambios electrocardiograficos con la diálisis.-

La diálisis conlleva los siguientes cambios electrocardiograficos: aumento de voltajes (con aumento del índice SVI RV6), incremento de la frecuencia cardíaca, y prolongación del segmento QT. Se interpreta este hallazgo como una consecuencia de la ultrafiltración realizada con la diálisis. En efecto, la deplección del volumen circulante y la disminución del tamaño del corazón, produce un aumento de voltajes tal y como esta referido en la literatura(322). Esta variación electrocardiografica con la ultrafiltración puede explicar la discrepancia entre la aparición de HVI en el ECG y el FCO encontrada por nosotros.

De los 19 enfermos referidos con HVI en el ECG, solo 8 de ellos la presentan tambien en el ECO. Asi existen 11 enfermos con HVI en el ECG y no en el ECO. Estos 11 casos podrian corresponder a electrocardiogramas realizados post-dialisis tras ultrafiltración, por lo que presentarían falsos signos de HVI que no se detectaron en el ECO. Es un hecho referido en la literatura (323) la mayor sensibilidad del ECO para detectar hipertrofia ventricular con respecto al ECG. Sin embargo en los enfermos que nos ocupan este hecho puede variar ya que esta matizado por las frecuentes y a menudo importantes cambios de volumen circulante que sufren estos enfermos.

106 vii

DISCUSSION

INTRODUCCION.-

A lo largo de los últimos 10 años es cada vez más notorio que los enfermos en programa de hemodiálisis periódicas mueran por causas cardiovasculares con una incidencia mayor que el resto de la población de edad semejante.

Por otro lado, actualmente se esta admitiendo en programa de hemodiálisis a pacientes con diabetes, hipertensión arterial severa y otras enfermedades cardiologicas lo cual dificulta el análisis de los posibles factores que contribuyen al desarrollo de "daño cardiovascular" al que se ve sometido el enfermo con insuficiencia renal terminal.

Diversos estudios demuestran la gran incidencia de complicaciones cardiovasculares de los pacientes en diálisis (51, 52). Si se comparan con la incidencia de enfermedad coronaria del estudio de Framingham (53), se observa que los pacientes jóvenes en hemodiálisis crónica tienen una mortalidad dos veces y media mayor que los enfermos hipertensos sin insuficiencia renal (54). Los mismos resultados se obtienen comparando los estudios de centros Europeos (51). De las 12.000 muertes ocurridas en pacientes en programas de hemodiálisis (durante 1976) el 58% se debieron a causas cardiovasculares. De ellos la mitad fueron por insuficiencia cardíaca hipertensiva, paro cardíaco, y "otras causas de insuficiencia cardíaca" sin especificar (51).

Lindner y col. (52) observan que la incidencia de complicaciones cardiovasculares se incrementa con la prolongación de la estancia en diálisis, siendo máxima a los 4 años de iniciada la misma.

Aunque es evidente que existen ciertas alteraciones del metabolismo lipídico en estos enfermos, no hay una relación directa entre estas alteraciones y la presencia y/o aceleración de la aterosclerosis. En un reciente estudio de Burke y col. (69) parece demostrarse que los pacientes que antes de entrar en diálisis no presentan diabetes, hipertensión arterial severa u otras enfermedades cardiológicas, tienen una baja incidencia ulterior de complicaciones ateroscleróticas. En efecto, ninguno de los 24 muertes referidas por Burke y col. (69) fueron debidas a causas cardiovasculares, teniendo en cuenta además que 7 de ellas ocurrieron después de mas de 5 años de estancia en diálisis.

Por el contrario, en la casuística de Lindner (52), 8 de las 10 muertes ocurridas después de 5 años de hemodiálisis, se debieron a procesos coronarios.

Vemos pues que la incidencia y complicaciones de los procesos cardiovasculares en las poblaciones en programa de hemodiálisis es un tema polémico y que ello se basa en la ignorancia sobre los factores que realmente producen enfermedad cardiovascular en estos pacientes.

Por estas razones, suncitamente apuntadas, es por lo que es necesario un estudio minucioso de la anatomía y función cardíaca de los pacientes con insuficiencia renal en diálisis. Idealmente estos estudios deben de comenzar antes de la entrada en diálisis y realizarse de forma periódica durante la terapéutica dialítica.

En la actualidad el método más fiel para la valoración de la función cardíaca es el estudio hemodinámico y angiográfico, y este tipo de estudios se han realizado en determinadas ocasiones a estos pacientes (55). Sin embargo hay dos razones fundamentales para oponerse a realizarlos de forma rutinaria.

- 1) En primer lugar es un método diagnóstico cruento e invasivo y por tanto no puede utilizarse indiscriminadamente. Además los pacientes en hemodiálisis precisan mantener sus venas y arterias en buen estado ya que la práctica de la diálisis depende de la

existencia de un acceso vascular adecuado. La realización repetida de cateterismos cardíacos puede producir lesiones traumáticas en las venas femorales y dificultar su utilización como acceso vascular para la diálisis según la técnica de Shaldon.

- 2) El paciente en hemodiálisis sufre frecuentes y a veces importantes variaciones en su capital hidrosalino, con la consiguiente variación hemodinámica. Por ello un estudio hemodinámico en estos pacientes tiene poca transcendencia, porque solo refleja lo que ocurre en la función cardíaca en un momento dado.

Por estos razonamientos es por lo que los métodos incruentos o no invasivos son los mas adecuados para valorar la función cardíaca en los pacientes en diálisis.

Actualmente existen diversos métodos no invasivos capaces de valorar la función cardíaca (Tabla IV-1). La ecocardiografía en Modo-M (utilizado en esta Tesis) es sin duda un método fiable y universalmente reconocido para tal fin.

La ecocardiografía tiene 5 ventajas sobre los demás métodos no invasivos:

- 1) Es barato.
- 2) Es un método diagnóstico muy extendido y común en cualquier medio hospitalario y por tanto aplicable a cualquier población de diálisis.
- 3) Es uno de los pocos métodos no invasivos, baratos y universales capaz de juzgar simultáneamente la anatomía y función del corazón. Alguno de los métodos expuestos en la Tabla valora solo la función o solo la anatomía.
- 4) Es un método fiel y fiable.
- 5) Se puede utilizar tantas veces como sea preciso sin el menor inconveniente para el paciente.

En el capítulo de Métodos se analizan en detalle las correlaciones ecocardiográficas y hemodinámico-angiográficas, de los diferentes parámetros de función ventricular utilizados en esta Tesis.



TABLA IV-1

MÉTODOS NO INVASIVOS PARA VALORAR LA FUNCIÓN VENTRICULAR.-

- I.- Intervalos sistólicos (64)
- II.- Apexcardiograma (65)
- III.- Ecocardiografía (Modo-M) (66)
- IV.- Ecocardiografía bidimensional (67)
- V.- Técnicas isotópicas (68).

Basta ahora resaltar que los datos ecocardiográficos obtenidos son fiables, reproducibles y aceptados en la bibliografía médica por lo que las deducciones que aquí se hacen son válidas.

De todo ello se puede concluir que hoy por hoy la ecocardiografía es probablemente el método idóneo para estudiar el corazón de los pacientes en diálisis. Dado el vertiginoso avance tecnológico de los métodos diagnósticos en Cardiología es posible que en años venideros otros métodos (Ecocardiografía bi o tridimensional, tomografía axial, etc) sustituyan con ventajas a la ecocardiografía.

Resulta llamativo que los libros clásicos de Nefrología (56) y en gran parte de las publicaciones (57) la valoración anatómo-funcional del paciente en hemodiálisis se hace de manera parcial e incompleta. Con frecuencia se hacen referencias a trabajos que, aunque clásicos en el tema, son antiguos y realizados con técnicas invasivas, limitadas en su mayoría al análisis del volumen minuto y resistencias periféricas (58). Otro ejemplo de ello lo constituye el trabajo original de Bailey donde describe en 1967 por vez primera la miocardiopatía congestiva urémica (70). Sin negar mérito

a este autor es notable, leyendo su descripción, lo impreciso del cuadro clínico a lo que denomina miocardiopatía urémica y la carencia de estudios de función cardíaca.

Con todo ello queremos subrayar que es frecuente que en las publicaciones científicas sobre la valoración cardiológica de los pacientes en diálisis el tema se analice de forma incompleta. En general al hablar del "corazón en hemodiálisis" se hace referencia solo a dos aspectos clínicos del problema: la pericarditis urémica y de manera inespecífica la insuficiencia cardíaca de estos pacientes (57), olvidando otros de indudable transcendencia clínica.

Cuando a un paciente en hemodiálisis le sobreviene un cuadro de disnea y ortopnea, es tachado en general por el nefrólogo como insuficiencia cardíaca en el sentido más genérico y todo lo más establece el diagnóstico diferencial con el taponamiento cardíaco.

Según los resultados de esta Tesis, y como se verá en el desarrollo de la discusión, el edema de pulmón de estos pacientes tiene dos mecanismos fisiopatológicos distintos desde el punto de vista cardiológico. En algunos pacientes el cua

dro clínico cursa con corazón dilatado, sin hipertrofia y con disminución de la función de eyección y normo o leve hipotensión, es decir en fallo de bomba clásico (59).

En otros pacientes en hemodiálisis, sobre todo en los hipertensos, el cuadro de edema pulmonar cursa con corazón nada o minimamente dilatado, con gran elevación de la tensión arterial y manteniendo dentro de límites normales los índices de función ventricular (fracción de eyección y la Vcf). Ello aunque es sin duda también un edema de pulmón, no está producido por un fallo de bomba, sino que se trata de un aumento notable de las resistencias periféricas y del volumen circulante (sobrecarga hidrosalina) en un corazón con evidente disminución de la compliance.

El apreciar estas diferencias fisiopatológicas no solo tiene interés académico, sino que como veremos puede tener implicaciones clínicas y terapéuticas.

Según los resultados de esta Tesis el corazón de los 60 pacientes en diálisis estudiados por nosotros puede adoptar 4 patrones según el análisis ecocardiográfico.

El llamado patrón normal (Tabla III-1) es un corazón con diámetros y grosores ventriculares normales, los índices de función ventricular están dentro de la normalidad (Fig. III-5) y no existe evidencia de derrame pericardico. Medido con métodos, siempre no invasivos el volumen minuto es de 4.48 ± 1.68 litros por minuto (Fig. III-7) y las resistencias periféricas son 2003 ± 869.5 dinas/sg/cm⁻⁵ (Fig. III-8).

Este grupo de pacientes no son hipertensos (Tabla III-1) y desde el punto de vista clínico en ninguno se presentó nunca episodios agudos de insuficiencia cardiaca ni otros accidentes cardiológicos.

Según nuestros resultados el patrón cardíaco normal solo se vió en el 17.6% es decir en la mayoría de los enfermos en diálisis (82.4%) existe algún tipo de afectación cardíaca.

El patrón que denominamos hipertrófico es el más frecuente (33.3%) (Tabla III-3). Ecocardiograficamente se define por un engrosamiento de las paredes del ventriculo izquierdo (septo y pared libre del ventriculo izquierdo 1.1 cm.). Los diámetros ventriculares y los índices de función ventricular son tambien normales (Tabla III-3) (Fig. III-3 y III-5).

Como cabría esperar la inmensa mayoría de los sujetos hipertensos de nuestra población en diálisis presentan este tipo de corazones. ¿Es este un corazón urémico o simplemente hipertensivo?. A esta pregunta se le da una elaborada respuesta en otro apartado de esta Tesis.

Los pacientes en hemodiálisis con hipertensión arterial y corazón hipertrofico presentan un volumen minuto semejante al grupo de corazones normales (Fig. III-7), sin embargo presentan marcada elevación de las resistencias periféricas (Fig. III-8). Así este es un patrón cardíaco y hemodinámico propio de la hipertensión, pero tiene ciertas diferencias con la hipertensión arterial esencial establecida.

Es bien conocido que en la fase inicial o lábil de la hipertensión arterial esencial, existe un volumen minuto elevado y resistencias periféricas normales (60, 61). Cuando la hipertensión arterial se estabiliza el volumen minuto decae (normalizándose o disminuyendo en cifras absolutas) y lo que mantiene entonces la elevación tensional son las resistencias periféricas que aumentan considerablemente (60, 61).

En los pacientes hipertensos en hemodiálisis hemos encontrado (utilizando técnicas no invasivas) resistencias periféricas elevadas, así como también aumento del volumen minuto. Este mismo patrón hemodinámico ha sido demostrado por diversos autores utilizando el método de Fick (para la medida del volumen minuto) y la toma de la tensión arterial con cateter intraarterial (60, 61).

En la hipertensión arterial establecida es excepcional encontrar el volumen minuto elevado como ocurre en nuestros pacientes hipertensos (hipertensión arterial también establecida). Tal vez este patrón tan peculiar de volumen minuto alto se deba a la insuficiencia renal y a la sobrecarga hidrosalina a la que se ven sometidos estos pacientes.

Recientemente se ha descrito hipertensión arterial establecida con volumen minuto alto y resistencias periféricas elevadas, es decir un patrón semejante al que presentan los enfermos hipertensos en diálisis. Pero a diferencia de ellos esa rara forma hemodinámica de la hipertensión arterial esencial se da sin insuficiencia renal.

En los hipertensos esenciales con volumen minuto elevado descritos por Ibrahim (62) se aduce ansiedad, estado hiperdinámico o estado de hiperestimulación simpática para explicar la elevación del volumen minuto.

Indudablemente alguno de estos factores también pueden concurrir en los pacientes en diálisis, pero tal vez en ellos sea la sobrecarga hidrosalina, fistula, anemia, etc. los principales factores determinantes de esta elevación del volumen minuto.

El corazón dilatado se da en el 19.6% de nuestros enfermos en diálisis. Ecocardiográficamente el corazón aparece con marcado aumento de los diámetros ventriculares y sus paredes son de grosor normal (Fig. III-3 y III-4). Los índices de función ventricular permanecen dentro de los límites normales, sin embargo en los maximamente dilatados la Vcf se encuentra disminuida (3 casos en esta Tesis).

Según queda expuesto en el capítulo de Resultados los corazones dilatados cursan con volumen minuto elevado, siendo estadísticamente superior a los otros grupos, y resistencias periféricas normales o levemente elevadas (Fig. III-7 y III-8) y curiosamente la hipertensión arterial no aparece a pesar del terreno hemodinámicamente abonado para ello.

Sobre las diversas causas que puedan conllevar a este patrón dilatado en el paciente en hemodiálisis se hace un profundo análisis en otra sección de esta Tesis.

La miocardiopatía urémica descrita por Bailey (70) se da solo en pacientes que tienen corazón dilatado. Funcionalmente solo existe una diferencia de grado entre los corazones con dilatación ventricular marcada con función conservada (como el 6 % de los pacientes de esta Tesis) y la forma de fracaso congestivo que con el mismo grado de dilatación tiene la función ventricular deprimida.(63). El controvertido tema de la miocardiopatía urémica, sus posibles causas y mecanismos fisiopatológicos son analizados extensamente en otra sección de esta Tesis.

El patrón pericardítico se da en el 11.7% de los pacientes estudiados (Tabla III-5). Ecocardiograficamente lo que caracteriza a este patrón es simplemente la presencia de derrame pericardico, generalmente de grado leve o moderado (Fig. III). Por lo demas el corazón propiamente dicho es normal. La incidencia de hipertensión arterial en este grupo de enfermos con corazón "pericardítico" es muy pequeña. Otras patologías pericardicas más severas como grandes derrames con o sin taponamiento cardíaco, solo se dieron en el grupo de pacientes que previamente presentaban pa-

trón pericardítico, no apareciendo nunca en corazones con patrón normal, hipertrofico o dilatado.

A continuación se describen los factores etiológicos, fisiopatológicos y clínicos de los patrones cardíacos descritos y la posible relación de estos con la uremia. También se discutirá cual de estos 4 patrones constituye la llamada miocardiopatía urémica, o cual de ellos está más ligado a la misma.

121 *h*

CORAZON DILATADO

CORAZON DILATADO

El 19.6% de los enfermos en diálisis estudiados tienen el corazón dilatado. La causa de esta dilatación no siempre está clara. Tradicionalmente se han aceptado una serie de factores que concurren en este tipo de enfermos (sobrecarga hidrosalina, fístula A-V, hipertensión arterial, anemia, etc) como determinantes de su dilatación cardíaca. Sin embargo, según este razonamiento todos los pacientes en diálisis deberían tener el corazón dilatado ya que la mayoría de los factores anteriormente citados son constantes en estos enfermos. Luego en este 19.6% tienen que sumarse otros factores que unidos a los anteriores expliquen el patron dilatado de estos pacientes. Se desconoce si estos factores depresores de la función cardíaca estan o no relacionados con la uremia y tambien porque aparecen en unos enfermos y en otros no.

Para analizar los posibles mecanismos de dilatación ventricular en este grupo de pacientes estudiaremos los siguientes aspectos:

- I.- Fisiopatología de la sobrecarga de volumen en el animal y en el hombre.
- II.- Efectos cardíodepresores en el corazón con sobrecarga de volumen.

I.- FISIOPATOLOGIA DE LA SOBRECARGA DE VOLUMEN EN EL HOMBRE Y EN EL ANIMAL DE EXPERIMENTACION.-

Las alteraciones fisiológicas y estructurales que tienen lugar en el ventrículo izdo durante la sobrecarga de volumen crónica se han estudiado en el perro produciéndole una fistula arteriovenosa aorta-cava inferior(71). El Shunt izdo-dcha produce una sobrecarga de volumen en el ventrículo izdo, lo que produce una dilatación progresiva ventricular con moderada hipertrofia (15-30% de incremento de peso) en el curso de 4-8 semanas. A continuación las investigaciones se centran en las alteraciones de tamaño, función y ultraestructura del ventrículo izdo.

Al cabo de una semana de creación de la fistula se observa un incremento de la presión telediastólica ventricular izda de 20 mmHg que permanece relativamente constante en las siguientes 6-10 semanas. El diámetro telediastólico ventricular izdo incrementa más lentamente en un periodo de 4 semanas permaneciendo

ciendo invariable después. La relación presión-circunferencia diastólica ventricular es normal en el periodo inicial tras la creación del shunt (72). A las 6 semanas la curva se desplaza a la derecha aumentando sensiblemente su inclinación (Fig. IV-1) lo que traduce disminución de la compliance ventricular (72). Al cerrar la fistula, la curva retorna a lo normal, en un proceso relativamente lento que requiere varias semanas (Fig IV-1).

En este estudio experimental la función del miocardio ventricular izdo se determinó midiendo la velocidad media de acortamiento de la fibra muscular (VCF) (73, 74). En los animales sujetos a dilatación progresiva e hipertrofia se estudia la velocidad de acortamiento precoz y tardíamente a la creación del shunt. Como se ve en la figura IV-2, no se han observado diferencias en los corazones compensados, permaneciendo ambos valores invariables y dentro de los límites normales (75) (Fig. IV-2).

En un animal (con shunt muy extenso) que desarrolló insuficiencia cardíaca congestiva severa y muerte la VCF estaba marcadamente reducida.

o Tardío a la instauración del shunt
 ● Precoz a la instauración del shunt

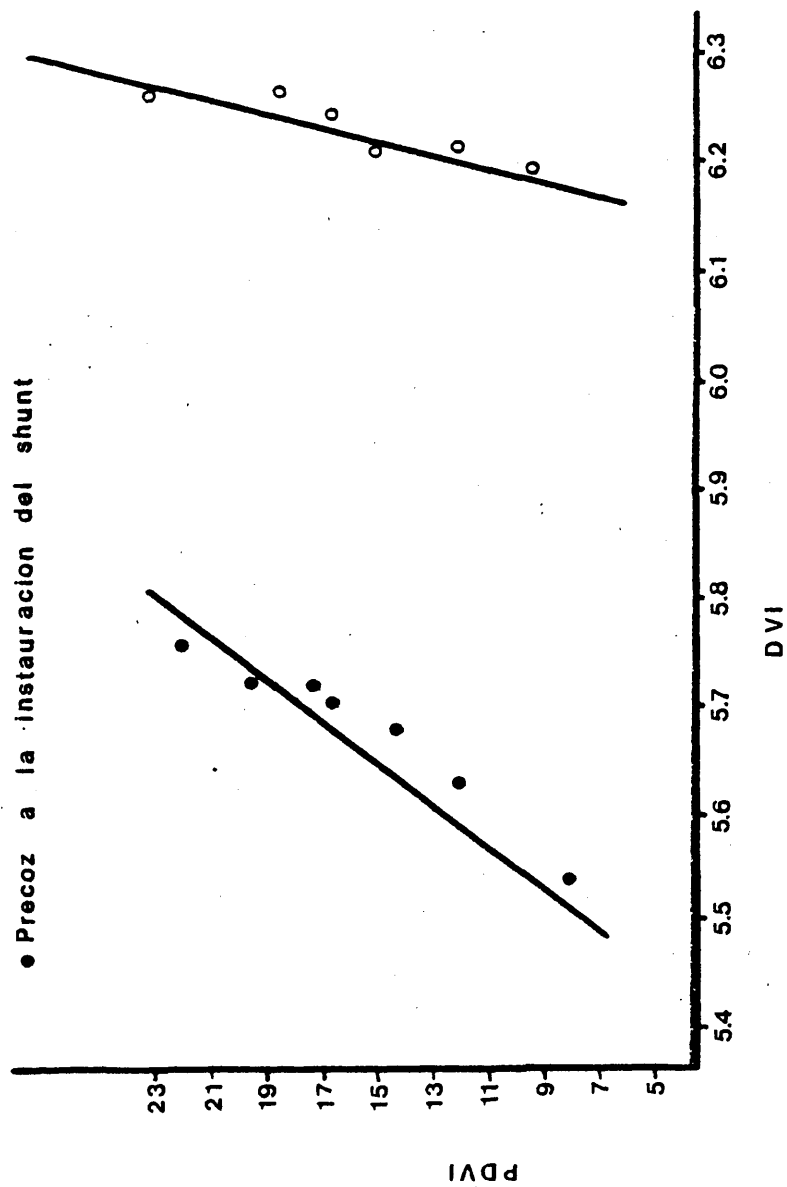


FIG. IV-1.- Relación entre presión diastólica ventricular izquierda (PDVI) y diámetro ventricular izquierdo (DVI) en un perro precoz (●) y algunas semanas después (○) de la instauración de un shunt aorto-cava.

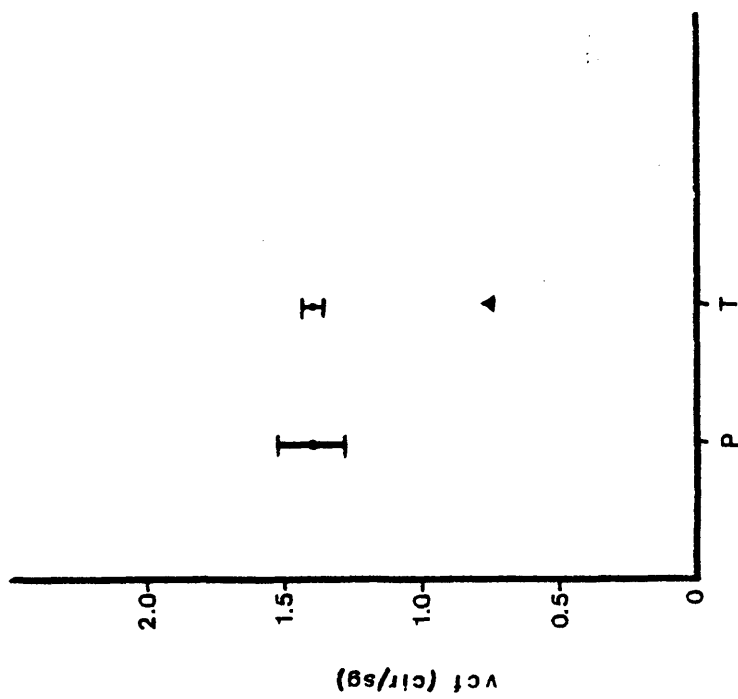


FIG IV-2.- Velocidad media de acortamiento de la fiebre muscular del ventrículo izquierdo precoz (P) y tardío (T) a la instauración de un shunt aorto-cava en 5 perros. El triángulo (Δ) corresponde a un animal que desarrolló insuficiencia cardíaca congestiva severa y falleció.

En resumen, estos experimentos no permiten detectar disminución de la contractividad miocárdica en la mayoría de los ventrículos dilatados e hipertrofiados estudiados. Estos resultados experimentales concuerdan con los obtenidos en nuestros enfermos con corazón dilatado, ya que la mayoría mantienen función ventricular normal (Tabla III-2).

Es interesante relacionar estos hallazgos experimentales con ciertas investigaciones realizadas en el hombre. Se estudian pacientes con regurgitación aórtica severa crónica 6 semanas antes y 1 año después del reemplazamiento valvular (76). Antes de la operación la relación presión circunferencia distólica ventricular izda estaba desviada hacia la derecha de una forma similar al animal de experimentación. El retorno o no de esta relación a la normalidad después de la operación depende de la alteración o no de la contractividad miocárdica preoperatoriamente. De esta manera la depresión de la función cardíaca parece asociarse a cambios irreversibles de las propiedades diastólicas del ventrículo izdo y del tamaño del corazón. Por otra parte una relación masa volumen anormal a pesar de un mantenimiento de la contractividad miocárdica es también un índice de mal pronóstico en estos enfermos.

Ultraestructura del corazón con sobrecarga del volumen.-

La adaptación estructural a la sobrecarga de volumen crónicas experimentales se ha estudiado analizando la longitud y distribución de los sarcomeros de la pared ventricular del corazón normal y crónicamente dilatados. En el corazón normal, la longitud del sarcomero de la pared media del ventrículo izdo incrementa de 1.8 a 2.2 micras cuando el volumen ventricular sube de 20 ml a 70 ml (77, 78). En el corazón crónicamente dilatado el volumen fue incrementado posteriormente a 100 ml. pero la presión media de llenado es similar, y la longitud media del sarcomero fué la misma: 2.2 micras. Así en estos experimentos no existen evidencia de un posterior estiramiento de los sarcomeros a pesar de un sustancial incremento del volumen. Estos estudios indican que el mecanismo de Frank-Starling a nivel de sarcomero no parece jugar papel en esta adaptación funcional crónica (77).

Así, la evolución de estas respuestas adaptativas a sobrecarga de volumen crónica puede caracterizarse como sigue: precozmente a la creación del shunt hay un incremento del volumen diastólico ventricular con estiramiento de los sarcomeros e incremento del volumen sistólico. En las semanas siguientes hay una dilatación e hipertrofia progresiva y al permanecer la longitud

de los sarcomeros máxima y constante durante este proceso, se desarrolla un incremento del número de sarcomeros en serie y paralelo (hipertrofia). El ligero incremento en el grosor ventricular y la forma globulosa que adopta el ventrículo izdo. tiende a mantener el stress de la pared relativamente constante a pesar de la dilatación. La constancia de la VCF revela que la contractilidad miocárdica permanece invariable. Así, a través de un cambio en la geometría y un incremento en el número de sarcomeros el ventrículo izdo es capaz de aumentar su volumen diastólico permaneciendo normal el acortamiento del sarcomero.

Los experimentos revisados aquí sugieren que la hipertrofia y la dilatación "per se" cuando están inducidas por sobrecarga crónica de volumen se acompañan de un aumento de la función de bomba del corazón y no necesariamente están asociados a una depresión de la contractilidad miocárdica.

La sobrecarga hidrosalina crónica del urémico como causa de insuficiencia cardíaca no debe aceptarse sin reservas. Algun mecanismo diferente que actúa en la uremia debe explicar la dilatación cardíaca con depresión de la función miocárdica y la respuesta anormal ante la sobrecarga de volumen.

Como hemos visto previamente tanto en el animal de experimentación como en el hombre la dilatación cardíaca no es sinonimo de fallo funcional ventricular. Uno de los factores determinantes de la función ventricular del corazón dilatado es la existencia de un grado de hipertrofia adecuado a la dilatación, de una relación masa volumen normal.

Existe una estrecha relación entre el grado de grosor ventricular medido ecocardiograficamente y la duración de la enfermedad en pacientes con miocardiopatía congestiva. Aquellos con mayor hipertrofia presentan mejor pronóstico (80, 81). Así, parece posible que los pacientes que son capaces de desarrollar un mayor grado de hipertrofia compensadora tendrán mayor supervivencia manteniendo mejor función ventricular que aquellos sin hipertrofia (79, 82).

Con objeto de estudiar la relación masa-volumen en nuestros enfermos hemos medido el coeficiente $D/2G$ (Diámetro/doble del grosor) en todos ellos. En el grupo de corazón dilatado este cociente esta elevado con respecto a los demás grupos. Esto significa que la relación masa-volumen de estos enfermos es anormal y que el pronóstico en cuanto a su función ventricular es malo. La diferencia entre su situación y la miocardiopatía congestiva típica es solo de grado.

Desconocemos porqué el corazón de estos enfermos no se hipertrofia de forma adecuada, pero esto hace que estén mas cerca de la insuficiencia cardíaca que el resto. Su capacidad de reserva ante situaciones de sobrecarga de presión y/o volumen es escasa. Esta situación queda reflejada en la Fig. III-11 en la que se expresa la relación trabajo cardíaco/volumen diástolico según una curva parabólica simple similar a la curva de Starling. En esta curva los enfermos con corazón dilatado están situados en la cúspide y/o porción inicial de la parte descendente. Es decir ante mínimas sobrecargas de presión o volumen pasan a la parte descendente de la curva, que clínicamente se corresponde con la insuficiencia cardíaca.

II.- EFECTOS TOXICOS O CARDIODEPRESORES EN EL CORAZON CON SOBRE-
CARGA DE VOLUMEN.-

Un corazon dilatado como consecuencia de una sobrecarga de volumen puede transformarse en una cardiopatia congestiva si se le suma alguno de los factores tóxicos depresores de la contractividad o inhibidores de la hipertrofia que citaremos a continuación. Entre estos factores se cuentan la Actinomicina D, la malnutrición proteíco calórica, el alcohol, algunos metales pesados, factores hormonales y humorales invocados en situaciones clínicas como el parto, purperio, uremia, etc. Analizaremos aquellos factores que nos parecen de mas trascendencia clínica.

- 1) Experimentos realizados por Meerson y Rozanova a las ratas con ligaduras de aorta producen hipertrofia miocardica y sobreviven. Pero si la hipertrofia se inhibe con la Actinomicina D la mayoría mueren en insuficiencia cardiaca (83). Bing y col. tambien inhiben la hipertrofia usando dieta hipoproteica (84) con resultados similares. Asi la ausencia de hipertrofia es un factor adverso muy importante en situaciones de stress miocardico de cualquier causa.

- 2) El alcohol se ha reconocido desde hace tiempo como un factor capaz de producir insuficiencia cardíaca. Actualmente se acepta que en sujetos con ingesta prolongadas e importantes de alcohol pueden aparecer insuficiencia cardíaca congestiva severa. Esta mejora al retirarle el alcohol y reaparece con su reinstauración. Existen series bien documentadas que atestiguan una relación estrecha entre ingesta de alcohol importante y cardiopatía congestiva (85, 86).

En sujetos alcohólicos con dietas deficientes, la falta de tiamina da lugar a un síndrome de alto volumen minuto que responde inmediatamente a la tiamina y que es totalmente diferente del cuadro de miocardiopatía congestiva. Un cuadro cardíaco de beriberi, de bajo volumen minuto, la variedad "seca" ocurre ocasionalmente y puede crear gran confusión (87).

- 3) La deficiencia de cobalto es actualmente otra causa bien documentada de daño miocárdico y puede dar lugar a un cuadro de cardiopatía congestiva conocida como miocardiopatía de cobalto por su carácter específico.

4) Factores hormonales y/o humorales.

Como hemos visto previamente ante una situación de sobrecarga de volumen el corazón reacciona con dilatación e hipertrofia que le permiten mantener su función ventricular ante la sobrecarga de trabajo. Esta reacción depende no solo de un estímulo adecuado, sino también de un medio interno y unos factores hormonales que permitan que esta adaptación se realice. Así, la presencia de factores hormonales y/o humorales desconocidos (uremia, embarazo) que depriman la contractilidad; o la ausencia de hormonas que ejerzan un papel permisivo en el desarrollo de hipertrofia adaptativa, contribuyen a desencadenar insuficiencia cardíaca en estas situaciones.

Es un hecho conocido el papel permisivo jugado por varias hormonas en la patogenesis de la hipertrofia ventricular (88, 89). La hormona de crecimiento, la tiroxina y las catecolaminas han sido implicadas en la patogenesis de la hipertrofia que ocurre en la acromegalia, hipertiroidismo y feocromocitoma (Tabla IV-2). Mientras en la acromegalia existe evidencia de una excesiva hipertrofia cardíaca; misteriosamente no ha sido posible reproducirla experimentalmente en animales tras la administración

TABLA IV-2.- PATOGENESIS DE LA CARDIOMEGALIA DE DIFERENTES TRASTORNOS
ENDOCRINOS.-

1.- ACROMEGALIA

- Aterosclerosis acelerada
- Hipertensión sistémica
- ¿Miocardiopatía?

2.- FEOCROMOCITOMA

- Efectos hemodinámicos de las catecolaminas
- Disociación entre el débito y la demanda de O₂ con hipoxia tisular.
- ¿Efecto anabólico directo de las catecolaminas?

3.- HIPERTIROIDISMO

- Efectos hemodinámicos de la hormona tiroidea (taquicardia, aumento de la contractilidad...)
- Acción directa de la hormona tiroidea (aumento del consumo de O₂)
- Activación de K- H_2A -ATPasa
- Acción mitocondrial directa.

crónica y repetida de hormona de crecimiento. Sin embargo es bastante fácil producir hipertrofia en animales por la inyección repetida de catecolaminas (90, 91). Igualmente la habilidad de la hormona tiroidea para producir hipertrofia experimentalmente está demostrada. El trabajo de muchos investigadores ha afirmado que la tiroxina produce hipertrofia de modestas proporciones en muchas especies (gato, perro, rata, conejo, etc) (92, 93, 94).

Así en los trastornos endocrinos que se caractericen por déficit de estas hormonas, puede existir una incapacidad de crecimiento e hipertrofia muscular adecuada ante situaciones de stress y sobrecarga funcional. Las repercusiones en el funcionamiento cardíaco de esta incapacidad ya se han comentado previamente.

Beznak y col. (95) realizando ligadura aórtica en animales hipofisiectomizados sugieren que la presencia de hormona de crecimiento es necesaria para conseguir la hipertrofia ante el estímulo. Sin embargo estudios posteriores en la hipertrofia del músculo esquelético (96) y en la hipertrofia cardíaca (97) sugieren que el menor grado de hipertrofia que se observa en las ratas hipofisiectomizadas puede deberse a que el trabajo esquelético y cardíaco está disminuido en estos animales. La creencia general

actualmente es que la hormona de crecimiento, requerida para el crecimiento muscular normal probablemente no es necesaria para el crecimiento muscular adaptativo. La situación es bastante diferente en lo que se refiere a la hormona tiroidea. Se ha demostrado bastante convincentemente que el hipotiroidismo altera la respuesta hipertrofica adaptativa normal (98).

En cuanto al papel permisivo de las catecolaminas se ha sugerido que la acción hipertrofiante de la hormona tiroidea esta mediada por ellas. Estudios realizados en el animal de experimentación al que se le inyecta 6 hidroxidopamina (agente que destruye selectivamente las terminaciones nerviosas adrenérgicas) han demostrado que esto no es así. El efecto de la tiroxina se debe a su acción directa, no requiriéndose unas terminaciones adrenérgicas miocárdicas intactas para el desarrollo de hipertrofia inducida por hormona tiroidea o hipertensión.

El embarazo supone una situación de sobrecarga de volumen. Se han realizado estudios ecocardiograficos seriados en embarazadas en las que se demuestra una dilatación cardiaca progresiva a lo largo del mismo (99). Con el parto y al finalizar

la sobrecarga de líquidos el corazón adquiere su tamaño normal. Sin embargo existe un pequeño porcentaje de mujeres que a la finalización del embarazo o puerperio desarrollan una dilatación progresiva e insuficiencia cardíaca (99). La mayoría de estas mujeres son multiparas y existe una tendencia a recidivas en los sucesivos embarazos. La cardiomegalia persistente es un signo de mal pronóstico (99). La causa de esta cardiopatía post-parto es muy mal conocida. Es probable que sea multifactorial. El stress que supone el embarazo puede poner de manifiesto cardiopatía subclínica subyacente. La posibilidad de que la cardiopatía puerperal sea una forma inusual de cardiopatía hipertensiva aguda ha sido sugerida por Brockington (100). Finalmente se han evocado factores humorales y hormonales desconocidos como causantes de la misma.

CONCLUSION:

Vemos pues que en nuestros enfermos en diálisis existe un grupo con corazón dilatado, con relación masa-volumen anormal, que en su mayoría mantienen función de bomba normal (Fig III-5). Algo semejante ocurre en otras sobrecargas de volumen (insuficiencia aórtica, embarazo, insuficiencia mitral). En la insuficiencia aórtica o mitral la función ventricular mejora en muchos pacientes tras la intervención quirúrgica. Lo mismo ocurre

en el corazón del embarazo que vuelve a la normalidad tras el parto.

En los pacientes con insuficiencia renal crónica se han descrito igualmente normalización del corazón dilatado tras diálisis (70).

Sin embargo, algunos pacientes con insuficiencia valvular o embarazo no mejoran su función tras la cirugía o el parto. De igual forma, en 1.5 % según otros autores y en un 1.8 % según nuestra casuística, algunos pacientes en hemodiálisis presentan un patrón de dilatación crónica probablemente irreversible como prologo de la miocardiopatía congestiva.

La miocardiopatía congestiva urémica probablemente en su fase inicial es simplemente un corazón dilatado con función normal. Por causas desconocidas se suman algunos factores, depresores de la contractilidad y se transforma en miocardiopatía congestiva.

MIOCARDIOPATIA CONGESTIVA UREMICA Y SU RELACION CON OTRAS MIOCARDIOPATIAS CONGESTIVAS SECUNDARIAS.-

Definición de miocardiopatía congestiva y su clasificación etiologica:

Miocardiopatía congestiva es un termino usado para describir un síndrome de insuficiencia cardíaca congestiva de causas múltiples. Estudios hemodinámicos y angiocardiográficos revelan un aumento del volumen sistólico y diastólico ventricular con fracción de eyección disminuida. La presión telediastólica del ventrículo izdo esta considerablemente aumentada y el volumen sistólico sustancialmente reducido. La elevación de la presión telediastólica es un índice de fallo de bomba severo. Es frecuente una modesta hipertensión pulmonar, como resultado de un aumento de la presión auricular izda. Sin embargo, ocasionalmente puede aparecer una hipertensión pulmonar reactiva severa. Esto tiende a añadir un componente de daño y fallo del ventrículo dcho a la miocardiopatía, que es preferentemente del ventrículo izdo.

La morfología del corazón es característica pero inespecífica; el corazón está aumentado de tamaño y de peso; la dilatación de las cavidades ventriculares sobre todo la izda es marcada. La hipertrofia no es marcada si se mide la pared ventricular, pero el incremento de peso del corazón indica una hipertrofia apreciable, quizás enmascarada por la dilatación.

El examen histológico revela fibrosis focal, con ligera infiltración de células redondas y necrosis de fibras musculares, pero no se han descrito ninguna lesión específica. Las válvulas son normales, excepto por la ligera dilatación del anillo aórtico, o estiramiento de los músculos papilares debida a la dilatación muscular.

Los cambios miocárdicos al microscopio son inespecíficos y la hipertrofia no tiene rasgos específicos tampoco. Las fibras y núcleos miocárdicos están aumentados de tamaño. Al microscopio electrónico existe un exceso de mitocondrias que son siempre anormales, con exceso de pigmento lipofusina y glucógeno. Estos cambios representan lesiones inespecíficas posiblemente el resultado de factores múltiples, que incluyen insuficiencia cardíaca prolongada, hipoxia y quizás el exceso de drogas.

La miocardiopatía congestiva es una entidad muy heterogena. Puede ser el resultado final de practicamente todas las causas de daño miocárdico y se caracteriza funcionalmente por un fallo del corazón como bomba. Las bases bioquímicas de este fallo funcional no se conocen.

Existe una larga lista de causas o enfermedades asociadas a este tipo de cardiopatía (Tabla IV-3). Se incluyen enfermedades infecciosas, metabólicas, tóxicas, colagenosis, agentes físicos, etc. En ausencia de una o varias de estas causas debemos hablar de miocardiopatía idiopática o primaria. Sin embargo en el caso de que nos ocupa, la asociación de una enfermedad sistémica como es la uremia no nos permite calificar de idiopática la miocardiopatía de estos enfermos. A continuación intentaremos establecer la relación que puede existir entre la aparición de cardiopatía congestiva en un porcentaje de nuestros enfermos en diálisis y la uremia y los factores metabólicos tóxicos que puedan tener influencia en su desencadenamiento.

TABLA IV-3

CAUSAS O ENFERMEDADES ASOCIADAS A MIOCARDIOPATIA CONGESTIVA.-

1.- INFECCIOSAS

- Viral (Postmiocarditis)
- Bacteriana (Difteria).

2.- METABOLICAS

- Embarazo o post-parto
- Endocrino (Hipertiroidismo, hipotiroidismo, acromegalia).
- Trastornos familiares (Hemacromotosis, enfermedad de Pompe).
- Deprivación (Beriberi)
- Amiloidosis Primaria
- Asociada a - mieloma
- paraproteinas
- fiebre familiar mediterranea
- infección crónica

3.- ASOCIADA A TRASTORNOS NEUROMUSCULARES

- Distrofia musculares
- Distrofias neuronales.

TABLA IV-3 (Continuación)

4.- ASOCIADA A ENFERMEDADES SISTEMICAS:

- Lupus eritematoso diseminado.
- Poliarteritis nodosa.
- Artritis reumatoide.
- Dermatomiositis y polimiositis.
- Esclerodermia.
- Sarcoidosis.

5.- TOXICOS:

- Metales pesados (antimonio, arsénio, cobre).
- Alcohol.
- Fenotiregínicos y antidepresivos tricíclicos.
- Anestésicos (Cicloproprano, halotona, cloroformo).

6.- FENOMENOS SENSIBILIZACION:

- Sulfanamidas.
- Enfermedad aguda del suero.
- Postvacunal.

7.- AGENTES FISICOS:

- Radiación.
- Calor.

8.- SENIL:

MIOCARDIOPATIA UREMICA

La insuficiencia cardiaca es un hallazgo frecuente en los enfermos con insuficiencia renal cronica en hemodialisis periodica. pero su patogenia es poco conocida. Los factores implicados en la genesis de esta afectación miocardica son numerosos y todavia hipoteticos. En efecto, la existencia concomitante de hipertensión arterial acompañado de sobrecarga hidrosalina, una ateromatosis localizada o difusa, anemia, trastornos hormonales o vitaminicos, desnutrición, un cortocircuito arteriovenoso hace que la distinción de los factores implicados sea difícil, y la incriminación de un solo de ellos imposible (101).

Si se tiene en cuenta la gran cantidad de perturbaciones hemodinamicas y humorales presentes en los uremicos cronicos, hemodializados o no, es sorprendente que algunos enfermos no presenten ninguna afectación miocardica.

En los últimos años se ha prestado especial atención a la afectación miocárdica en la uremia y se han realizado numerosos estudios hemodinámicos en estos enfermos (102, 103, 104, 105). Los resultados obtenidos han sido variables y contradictorios. Sin embargo se han descrito (101, 105) la existencia de un grupo de enfermos con cardiomegalia persistente y función ventricular disminuida, en ausencia de hipertensión, sobrecarga hidrosalina, anemia severa, afectación coronaria y/o valvular, derrame pericárdico y trastornos electrolíticos crónicos, y en los que la existencia de disfunción miocárdica no podía evidentemente ser atribuida a ninguno de estos factores.

Esto ha llevado a plantear la hipótesis de la existencia de una miocardiopatía específica de la uremia y dependiente de la retención de una o varias toxinas urémicas que actuaran deprimiendo la función miocárdica.

A este respecto se han utilizado esencialmente dos vías de investigación. La primera consiste en una definición de la afectación morfológica y funcional del miocardio urémico, ya sea en el animal de experimentación o en el hombre, por medio de estudios ecocardiográficos, hemodinámicos y angiocardiográficos. La segunda consiste en una tentativa de desmembrar los diferentes factores potencialmente implicados en la patogenia de la afectación miocárdica.

I.- Uremia y función miocárdica en el animal de experimentación.-

El debate entre los defensores y adversarios de la existencia de una miocardiopatía urémica específica data de hace 40 años. Raab (106) y Gouley (107) postulan la existencia de uno o varios factores específicos que conducen a la afectación miocárdica del organismo urémico, mientras que Langerdorff hace responsables a factores no específicos como la hipertensión arterial. El debate dura todavía (108, 109, 110)..

Los resultados de las investigaciones sobre la función miocárdica realizadas en el animal al que se le ha provocado insuficiencia renal no pueden ser extrapolados al hombre. La razón principal es la alta concentración de toxinas urémicas empleadas en los estudios in vitro y la corta duración de la uremia experimental. El efecto de estas sustancias a la concentración que se da en la uremia y durante períodos prolongados no se conoce. Los resultados obtenidos en diferentes estudios experimentales son a veces contradictorios.

Tentargkul y Scheuer (111) afirman que en el corazón de la rata la uremia crónica no está asociada a corto plazo, con una depresión de la función miocárdica intrínseca. Por el contrario los corazones aislados de ratas urémicas crónicas muestran una contractilidad aumentada en respuesta a presiones de llenado creciente.

Por el contrario, Scheuer y Stezoski en 1973 (112) afirman que la exposición a altas concentraciones de toxinas urémicas (urea, creatinina, metilguanidina, ácido guanidinsulfúrico) deprime la función contractil del corazón de la rata. El efecto depresivo está relacionado con el número de toxinas presentes, pero no se da si la urea está ausente.

Se consideró la posibilidad de que este efecto de la urea fuera debido a un incremento de la osmolaridad del medio de perfusión. Sin embargo el hallazgo de un efecto depresivo a concentraciones de urea de 2.5 mmol y la ausencia de relación entre la dosis y el efecto van en contra de una causa osmolar del efecto de la urea. El mecanismo de esta depresión parece estar relacionado con una disminución del flujo coronario y del débito de oxígeno al músculo cardíaco producido por la urea. El consumo de

oxígeno también está disminuido cuando la urea está presente, aunque esta diferencia no suele ser estadísticamente significativa. De este estudio únicamente se pueden concluir que las altas concentraciones de compuestos que se saben están presentes en la sangre de sujetos uremicos pueden cursar una depresión aguda de la función miocárdica cuando están presente niveles elevados de urea.

Kersteing y Beress (113) publican resultados similares a los previos en el corazón aislado del cerdo. La urea produce un marcado efecto cardiodepresor no dependiente del incremento osmolar. Así la urea a concentraciones de 400 mmol/L aumenta la contractibilidad miocárdica ventricular (114) mientras que a 500 mmol/L la disminuye en el músculo auricular (115). El mecanismo de este efecto de la urea permanece desconocido. Se postula una doble acción, sobre la permeabilidad celular aumentándola y sobre el metabolismo miocárdico aumentando el consumo de oxígeno. Así estos autores encuentran un incremento del consumo de oxígeno provocado por concentraciones bajas de urea que no es concentración dependiente a diferencia de lo referido por Scheuer y Stezoski que lo encuentran disminuido en el corazón de la rata. El efecto sobre la permeabilidad celular, que sería dependiente de la concentración, produciría un aumento del calcio y una disminución del potasio intracelular. En el momento actual no se dispone suficiente

evidencia que pruebe estos efectos de la urea sobre el metabolismo y/o permeabilidad celular. Son necesarias mas investigaciones realizadas en situación similar a las que se dan en la uremia cronica para poder aplicar este resultado a la clinica.

II.- Factores potencialmente implicados en el desarrollo de miocardiopatía urémica en el hombre.-

Una vez anumerados los resultados obtenidos en el animal de experimentación, nos referiremos a continuación a los factores que pueden jugar un papel en la aparición de una miocardiopatía en el enfermo urémico. Entre estos se cuentan la deficiencia nutricional (tanto proteica como vitaminica), el deficit de carnitina, la hormona paratiroidea, trastornos del metabolismo del calcio, la hipertensión, el aumento del volumen minuto, el trastorno del metabolismo de los carbohidratos, la hiperlipidemia.

A) Papel de la deficiencia nutricional en la disfunción miocárdica

La deficiencia nutricional, debido a la dieta hipoproteica utilizada en el tratamiento de la uremia, se ha postulado como causa de miocardiopatía reversible (116, 117). En algunos pacientes en hemodialisis periódicas la disfunción miocárdica remite al iniciar la diálisis a pesar de persistir con dieta hipoproteica (70). Esto sugiere que la malnutrición "per se" puede no ser la única causa de la disfunción miocárdica urémica. (70).

Existe la creencia no bien documentada de que el corazón no se afecta durante periodos prolongados de malnutrición. Aunque el funcionalismo cardíaco puede estar alterado en ciertas situaciones de malnutrición crónica, este efecto se ha relacionado con descenso concomitante del volumen sanguíneo o de defectos vitamínicos específicos, (como el de vitamina B1), mas que con defectos intrínsecos en la integridad de la estructura miocárdica.

En estudios experimentales realizados por Abel y col. (119) con corazón de perro demuestran que la malnutrición proteico-calórica (mpc) produce efectos nocivos sobre la función miocárdica. Se describe una disminución de la compliance ventri-

cular izda, y de los índices de contractilidad ventricular con dilatación subsiguiente. Hay una disminución de la concentración miocárdica de glucógeno. Anatomopatológicamente se observa atrofia de las miofibrillas y edema intersticial. Estos resultados sugieren que la malnutrición proteico-calórica interfiere con la normal función del ventrículo izdo, reduciendo su compliance como resultado del edema y reduciendo la contractilidad por la atrofia de las miofibrillas.

En la clínica humana tenemos un ejemplo de malnutrición proteico-calórica en enfermos obesos a los que se les somete a un tratamiento hipocalórico e hipoproteico muy prolongado. Garnett y col. (120) describen un caso de muerte súbita en una enferma obesa de 20 años sujeta a esta terapéutica adelgazante. Falleció por fibrilación ventricular con un electrocardiograma previo que daba bajo voltaje y prolongación de QT con cifras de calcio, potasio y sodio normales. En la autopsia el corazón estaba dilatado y pesaba solo 250 gr. Alleyne y col. (121) también han descrito una disminución del peso del corazón en niños fallecidos en malnutrición. A corto plazo estos cambios de tamaño cardíaco puede ser debido a un descenso del volumen plasmático y del sodio corporal total.

La reversibilidad de esta cardiopatía nutricional con la realimentación de estos enfermos es dudosa ya que la dilatación cardíaca crónica "per se" independientemente de la causa produce alteraciones estructurales que impiden recuperar una buena función ventricular.

Así es importante considerar que los enfermos con uremia terminal que han estado sometidos durante largo tiempo a dietas hipoproteicas pueden ser portadores de una cardiopatía difícilmente reversible que no hay que confundir con lo que se entiende por cardiopatía urémica.

La deficiencia de vitamina B₁ (beri-beri) puede causar un cuadro clínico de insuficiencia cardíaca congestiva. Su diagnóstico se hace por la medición de transcetolasa intraeritrocitaria y la respuesta a la administración de tiamina.

Gotloig y Servadio (118) describen un caso de insuficiencia cardíaca congestiva en un paciente en hemodiálisis por deficiencia de vitamina B₁. No midieron la transcetolasa intraeritrocitaria ni niveles de tiamina en sangre o fluido de diálisis. Sin embargo el diagnóstico queda confirmado por la mejoría clínica espectacular que experimentó el enfermo tras la administración de 200 mgr/día de tiamina.

Se debe sospechar la posibilidad de un beriberi cardíaco en todo paciente hemodializado que presente insuficiencia cardíaca con síndrome hiperquinético. La deficiencia de ingesta vitamínica y la pérdida de B_1 a través del dializador se consideran como posibles factores etiológicos.

8) Papel de la deficiencia de carnitina en la cardiopatía del urémico.-

La carnitina es un metabolito intracelular cuya carencia puede interferir seriamente en las funciones celulares normales y puede ayudar a explicar la miocardiopatía e insuficiencia cardíaca observada en algunos pacientes en hemodiálisis.

Recientemente se ha descrito (122) un deficiencia de carnitina en enfermos en diálisis. Bohmer y col. (122) estudian en 9 pacientes midiendo las concentraciones musculares y plasmáticas de carnitina pre y post-diálisis. Observan una pérdida de carnitina en el líquido de diálisis que oscila entre 190 y 2.100 μmol /por sesión. En algunos pacientes la concentración de carnitina es normal o alta en plasma y baja en músculos. Esto puede indicar

que los mecanismos celulares de concentración de este metabolito no funcionan. Una concentración baja en suero y músculo hablaría en favor de un defecto en la síntesis de carnitina. Sin embargo la concentración de proteínas plasmáticas en estos enfermos suele ser normal. Esto sugiere que un descenso en la síntesis de carnitina no sería debido a un defecto general de la síntesis proteica sino a la ausencia de una serie de cofactores (ácido escorbico, hieiros) necesarios para sus síntesis. Este defecto de síntesis, más la pérdida durante Hemodiálisis referida previamente explicaría la deficiencia de carnitina en el músculo de estos enfermos, concretamente el músculo cardíaco.

Otro efecto de la deficiencia de carnitina es la acumulación lipídica intracelular. En efecto, la concentración intracelular de este metabolito determina si los ácidos grasos libres serán oxidados o acumulados en forma de triglicéridos.

Bougnères y col. (123) estudian el efecto de la administración de DL-carnitina (2.400 mgr/día) en 6 enfermos con hipertriglicéridemia tipo IV. Tras 14 días de tratamiento observan una normalización de las cifras de triglicéridos, VLDL, y ácidos grasos libres. No se observó ningún efecto secundario. De confirmarse este resultado la carnitina constituiría un tratamiento eficaz para la hipertriglicéridemia de los enfermos urémicos.

En resumen los pacientes en diálisis pueden presentar una depleción de carnitina agravada por la hemodiálisis que puede deteriorar la función de la célula muscular miocárdica y ser un factor determinante de la hipertrigliceridemia de estos enfermos.

C) Otros factores metabólicos.- El calcio.-

Depositos cardiacos de calcio pueden darse intra o extracelularmente. Extracelularmente son frecuentes en las arterias coronarias, anillo mitral y aórtico y pericardio.

Mas repercusión funcional tienen los depositos intracelulares. Los depositos calcicos focales en las células miocárdicas se observan frecuentemente en pacientes fallecidos tras periodos prolongados de shock o en insuficiencia renal (124). Su causa es incierta, aunque la hipoxia severa es la explicación más probable ya que estas lesiones pueden ser producidas experimentalmente por este medio (126). Niveles elevados de calcio como ocurre en la insuficiencia renal crónica pueden ser otro factor. Las fibras infiltradas por calcio son siempre necróticas; probablemente las fibras miocárdicas normales no se calcifican. Así no podemos hablar de calcificaciones metastásicas en sentido estricto. El de-

posito de sales de calcio en células miocárdicas representa una calcificación distrofica. Si las lesiones son extensas es probable que se siga de disfunción cardíaca. Se ha descrito depósitos de calcio en prácticamente todas las miofibrillas del corazón de enfermos fallecidos en uremia severa. (125).

La repercusión que sobre la función cardíaca puede tener el depósito de calcio en un número importante de miofibrillas, y la hipoxia resultante de depósitos calcícos en las arterias coronarias es obvio y debe tenerse en cuenta. Un control riguroso de las cifras de calcio y fósforo es fundamental para prevenir estas complicaciones del enfermo urémico.

D) La hormona paratiroidea.- Otro factor tóxico.-

Un exceso de hormona paratiroidea (PTH) ha sido considerado un importante factor responsable de gran cantidad de trastornos urémicos (127, 128). Los enfermos urémicos tienen niveles elevados de PTH a causa de un aumento de secreción de las glándulas paratiroideas hiperplásicas (129, 130) y un descenso del aclaramiento renal de dicha hormona (131). Masry (132) ha presentado suficiente evidencia para afirmar que esta hormona es una tóxica urémica responsable de las anomalías neurológicas (133), prurito

(134), necrosis óseas (135), hiperlipidemia (136), e impotencia (132). Avram y col. sugieren que la PTH puede contribuir a la anemia urémica ya que el hematocrito medio en pacientes en diálisis mejora considerablemente, con incremento de la respuesta reticulocitaria, tras la paratiroidectomía subtotal (128), observación confirmada por hallazgos de Better y cols. (137).

También se ha relacionado el exceso de la PTH con el funcionamiento cardíaco. Drueke y col. estudian el efecto de la paratiroidectomía en la función ventricular de 23 enfermos en hemodialisis periódica con hiperparatiroidismo severo (138). Se realizó angiocardiógrafa (22 enfermos) y ecocardiografía (8 enfermos) postoperatoriamente. Se observa que la paratiroidectomía se sigue de un incremento de la función ventricular de estos enfermos. El incremento de la fracción de eyección se asoció a un aumento del índice cardíaco y disminución de volúmenes telediastólicos y telesistolícos. La frecuencia cardíaca, tensión arterial y volumen sanguíneo no varió significativamente. También se demostró una mejoría en el porcentaje de acortamiento circunferencial de la cifra muscular y en la velocidad media de acortamiento (138).

El mecanismo por el cual la corrección

del hiperparatiroidismo severo conduce a una rápida mejoría en la función cardíaca sigue sin conocerse. El hiperparatiroidismo secundario de la uremia se caracteriza por múltiples cambios metabólicos y electrolíticos del espacio extra e intracelular (139, 140). El efecto de la paratiroidectomía en metabolismo del calcio y fósforo puede conducir indirectamente a cambios en la contractilidad muscular cardíaca. El calcio miocárdico y los niveles de ATP tienen un papel reconocido en el funcionamiento de la fibra miocárdica (141). Junto a estos efectos indirectos la PTH podrá también ejercer efectos directos sobre el miocardio.

La permanencia en el tiempo de estos efectos de la paratiroidectomía sobre la función cardíaca todavía no se ha evaluado. Sería interesante conocer si se producen cambios similares en el funcionamiento miocárdico en pacientes con hiperparatiroidismo primario no urémico tras la paratiroidectomía.

Así estos autores concluyen que el exceso de PTH puede tener efectos nocivos sobre el funcionamiento miocárdico del urémico (138).

E) Otros factores implicados en el desarrollo de enfermedad cardiovascular del urémico.-

Los trastornos que pueden contribuir potencialmente a un precoz y mas frecuente desarrollo de enfermedad cardiovascular en estos enfermos son muy numerosos. En la Fig.IV-4 se ilustran estos factores y la posible interrelación que puede existir entre ellos. A continuación comentaremos aquellos factores que por su frecuencia o importancia nos parecen de mayor significación patogénica, como hipertensión, hiperlipidemia, aumento del volumen minuto, etc.

1.- Hipertensión.-

Existe una relación entre la hipertensión arterial y la miocardiopatía congestiva. Diversos autores (142) han sugerido que la dilatación ventricular e insuficiencia cardíaca pueden ser el resultado de una respuesta inusual ventricular a un brusco aumento de las resistencias periféricas.

Hay estudios epidemiológicos (143) que muestran que la asociación de hipertensión y miocardiopatía congestiva es un hecho frecuente. Sin embargo la ausencia de estigmas hipertensivos en fondo de ojo, riñón u otro lugar del organismo en la mayoría de los pacientes con esta

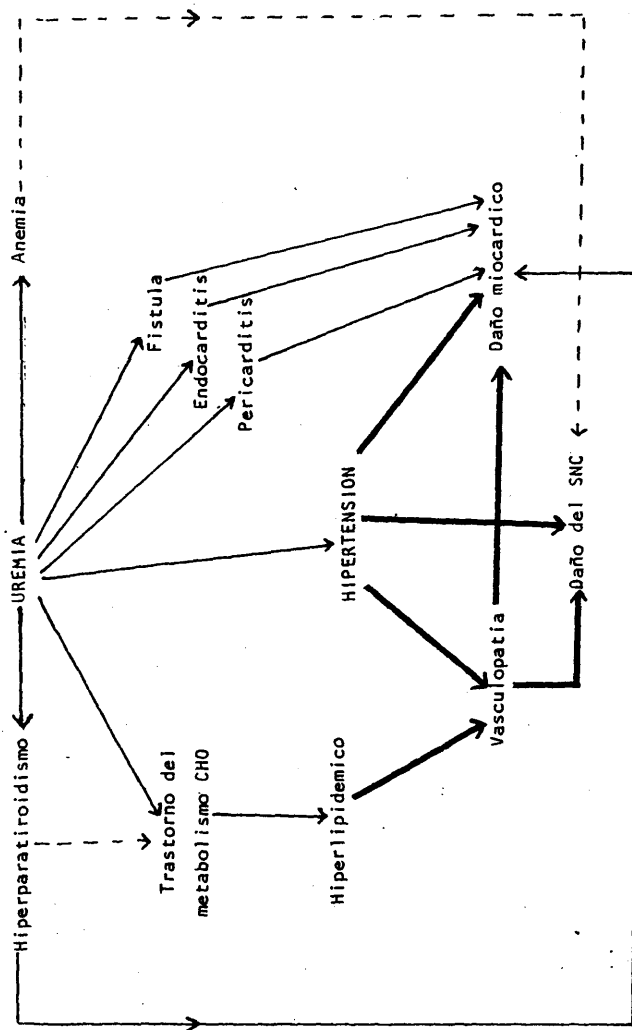


Fig. IV-4.- Factores de riesgo que contribuyen a la afectación cardiovascular del urémico.
(Las flechas en negrita corresponden a aquellos factores que probablemente tienen más influencia patogénica).

asociación, sugeriría que la hipertensión no es la causa de la miocardiopatía congestiva en estos enfermos. Por otro lado, en el grupo de enfermos que si presentan estigmas hipertensivos no puede descartarse una relación causa-efecto entre hipertensión y miocardiopatía congestiva.

La hipertensión es probablemente uno de los factores de riesgo de disfunción miocárdica más importantes en los enfermos urémicos. Con objeto de prevenir en la medida de lo posible la enfermedad cardiovascular de estos enfermos es fundamental un control precoz y adecuado de la hipertensión arterial.

En otro capítulo de esta Tesis ya se han estudiado los tipos de hipertensión del enfermo en diálisis según su patrón hemodinámico y la respuesta terapéutica.

2.- Aumento del volumen minuto.-

Un incremento de la demanda de trabajo al corazón diferente de la hipertensión puede ser también un factor determinante de insuficiencia cardíaca. Un volumen minuto crónicamente elevado, como se da en los urémicos puede afectar de forma adversa a la función miocárdica. No esta

claro si esta elevación afecta o no al desarrollo de enfermedad coronaria.

Una de las causas de este aumento del volumen minuto en los enfermos urémicos es la anemia severa que padecen: Neff y col. (144) demuestran que la corrección de la anemia se sigue de una normalización del volumen minuto en los enfermos con insuficiencia renal crónica. Esta normalización del volumen minuto con las transfusiones sanguíneas produce a su vez una elevación tensional. La elevación tensional, en los enfermos estudiados por Neff y col. , fue de 20 mmHg al llegar el Hcto al 40% con un incremento de las resistencias periféricas del 80%. Este efecto sobre las resistencias periféricas se ha observado también al corregir la anemia de sujetos normales. La explicación más probable es que la anemia produce hipoxia tisular al disminuir la concentración de hemoglobina, principal transportador de O_2 de la sangre. La hipoxia tisular produce de forma refleja vasodilatación periférica. Con la corrección de la anemia desaparece el estímulo hipoxico de la vasodilatación y el incremento de la resistencia arteriolar eleva la tensión arterial (144).

Una elevación del índice cardíaco ha sido señalado también por Goss y col. y Mastert y col. (145, 146). Sin embargo, Del Greco y col. (147), encuentran un índice cardíaco en los uremicos similar al de los sujetos control. Igualmente Anthonisen y Holst (148), señalan 9 enfermos urémicos con índices cardíacos iguales a los de los controles.

Otro factor que contribuye a la elevación del volumen minuto en estos enfermos es la presencia de una fistula arteriovenosa, acceso vascular esencial para la terapeutica diálitica crónica. Durante la diálisis se crea una circulación extracorporea y existe un bombeo mecánico de sangre. Ambas circunstancias incrementan el tamaño y flujo del shunt lo que a su vez aumenta aún más el volumen minuto durante la diálisis. Sin embargo este incremento del volumen minuto rara vez produce cambios agudos en la función miocárdica (149). Los efectos que sobre la función cardíaca tiene esta elevación del volumen minuto a largo plazo son mas difíciles de evaluar y siguen siendo una incógnita.

Un tercer factor que incrementa el volumen minuto en los urémicos es el aumento de la precarga, que se da en las situaciones de expansión del volumen circulante en que habitualmente se encuentran estos enfermos. Este incremento de la precarga produce un estiramiento de las miofibrillas y un aumento del volumen sistólico y del índice cardíaco.

En los enfermos estudiados por nosotros solamente tenían un volumen minuto elevado el grupo de corazón dilatado, siendo normal en el resto (corazón hipertrofico, normal y con pericarditis). No existían diferencias en cuanto a anemia, hipertensión, tamaño de la fistula entre este grupo con índice cardíaco elevado y el resto.

La repercusión funcional de este aumento del volumen que debe bombear el ventrículo izdo como consecuencia de la anemia, fistula arteriovenosa y el excesivo volumen circulante que frecuentemente tienen estos enfermos ha sido estudiado en otro capitulo de esta Tesis.

3) Trastornos del metabolismo de los carbohidratos.-

Los pacientes con uremia no tratada son incapaces de metabolizar la glucosa a un ritmo normal (154). Sin embargo, la concentración sérica de insulina permanece normal o ligeramente elevada. La mayor parte de esta insulina es pro-insulina, sustancia de gran peso molecular y escasa actividad hipoglucemiante. Así, en los pacientes con insuficiencia renal crónica la proporción de pro-insulina a insulina activa esta elevada y el "pool" de hormona activa circulante puede estar disminuido.

El catabolismo de la insulina esta reducido en la uremia, como resultado de una disminución del tejido renal funcionante y de una depresión toxica de la secreción y degradación de la misma (150).

Tambien se ha postulado una resistencia tisular a la acción de la insulina (151) como causa de la intolerancia a la glucosa de estos enfermos. Así en el suero del urémico existiria un inhibidor del metabolismo de la glucosa.

Con la hemodialisis se reducen los niveles de glucosa y mejora la intolerancia a la misma, pero los niveles de insulina activa permanecen disminuidos (153). Asi en el enfermo dializado persiste un ligero trastorno del metabolismo de los carbohidratos que puede contribuir a los problemas vasculares que presentan.

4) Hiperlipidemia.-

La hiperlipidemia en los enfermos con insuficiencia renal cronica ha sido descrita hace muchos años. La mayoría de los pacientes en hemodialisis periodicas tienen un incremento lipoproteinas de muy baja densidad (VLDL) lo que causa una elevación de los triglicéridos con un colesterol normal o bajo, es decir un patrón de hiperlipoproteinemia tipo IV.

Aunque el mecanismo preciso que causa estos cambios permanece oscura, a la luz de las recientes investigaciones se han barajado una serie de posibilidades.

a) La posible anomalía de producción de triglicéridos.

Es un hecho conocido que los niveles circulantes de insulina correlacionen con el ritmo de producción endógena de triglicéridos (155). La observación de que los niveles basales de insulina están incrementados en los urémicos (156) sugiere que la síntesis hepática de VLDL está elevada en la urémia. Marko y col. (157) demuestran que esta elevación de los niveles de insulina de los urémicos eran consecuencia de un aumento desproporcionado de proinsulina, un precursor inactivo de gran peso molecular. Esto puso en entredicho la hipótesis de incremento de la síntesis hepática de triglicéridos por la hiperinsulinemia.

En resumen, existen poca evidencia, tanto en el hombre como en los animales de experimentación, de que la producción de triglicéridos está aumentada en la urémia. Por el contrario hay datos que sugieren una anomalía en su eliminación y aclaramiento de plasma como causa de la misma.

b) Anomalías en la eliminación de triglicéridos.-

Esta actualmente bien establecido que en la insuficiencia renal existen anomalías cualitativas y cuantitativas en la lipoprotein-lipasa, el enzima celular encargado de aclarar los triglicéridos. Los bajos niveles de actividad lipolítica tras la inyección de heparina (PHLA), método indirecto utilizado en el pasado para medir la lipoprotein-lipasa tisular, sugiere que el aclaramiento de triglicéridos mediado por esta enzima esta alterado en la uremia.

Existen tambien otros factores que comprometen la actividad de la lipoprotein-lipasa en la uremia. El suero de los pacientes en hemodialisis (158) y de ratas agudas y crónicamente uremias (159) inhibe la lipoprotein-lipasa in vitro. La ó las sustancias inhibitorias en el hombre es una proteina dializable que parece estar contenida en la fracción de las moléculas medianas del plasma (160).

Tambien contribuyen a la disfunción de la lipoprotein-lipasa, anomalías y cofactores que normalmente modulan su actividad. Felts y col. (161) han demostrado que el péptido C-II, importante activador de la lipoprotein-lipasa esta disminuido en la uremia, y que la apoproteína C-III normalmente inhibitoria, esta incrementada del suero en enfermos en hemodíalisis crónicas. Evidencias preliminares sugieren que los factores inmunológicos producidos en la respuesta a la administración crónica de heparina o alteración funcional de proteínas transportadoras de heparina, pueden disminuir la sensibilidad de la heparina como activador de la lipoprotein-lipasa (162).

c) Otros factores.-

Una serie de factores terapeuticos empleados en la diálisis pueden tambien alterar los lípidos plasmáticos:

- Androgenos.- Los androgenos empleados para el tratamiento de la anemia pueden elevar los triglicéridos cuando se administran a altas dosis (163).

- Acetato.- La posibilidad de que la elevación del acetato plasmático que ocurre durante la diálisis pueda contribuir a la hiperlipidemia y arterioesclerosis a través de su conversión en ácidos grasos de cadenas largas y colesterol en el hígado y tejido vascular ha sido sugerido y probado por diversos autores (164).
- Glucosa.- La posibilidad de que los niveles elevados de glucosa en el líquido de diálisis puedan estimular la síntesis hepática de VLDL, ha sido sugerido, pero nunca se ha probado. Los triglicéridos plasmáticos descienden durante la diálisis en presencia de baños con contenido alto y bajo en glucosa.
- Hiperparatiroidismo.- Un factor contribuyente importante al desarrollo de enfermedad vascular en el urémico es hiperparatiroidismo secundario. Las calcificaciones vasculares y miocárdicas pueden resultar de consecuencias fatales.

Las consecuencias de las calcificaciones vasculares han sido demostradas en tejidos perifericos (165) y Lewin y Prautmen (166) describieron una lesión miocárdica isquémica secundaria a calcificación vascular coronaria. Las calcificaciones vasculares no son reversibles con la hemodialisis ni con paratiroidectomía.

El hiperparatiroidismo tiene otro mecanismo potencial de acción en el desarrollo de la enfermedad vascular. Kim (167) encuentra que la hipercalcemia crónica en pacientes no urémicos con hiperparatiroidismo primario produce una forma de resistencia a la insulina. Posteriormente Lindall (168) encuentra una reducción significativa en la secreción de insulina tras la paratiroidectomía en pacientes dializados. Estos hechos sugieren que el hiperparatiroidismo afecta el normal metabolismo de los carbohidratos. En 1965 Cañtin y col. (169) encuentran una mejoría en la hipertrigliceridemia de ratas con insuficiencia renal tras la paratiroidectomía y sugieren que existe una relación entre el hiperparatiroidismo secundario y la hiperlipidemia.

Sin embargo estudios posteriores (170) realizados con enfermos en diálisis antes y después de la paratiroidectomía, con infusiones de calcio y diálisis con baños pobres en calcio; han demostrado que el hiperparatiroidismo parece jugar un papel pequeño en la anomalía del metabolismo de los carbohidratos y un efecto mínimo en la hiperlipidemia.

Así el hiperparatiroidismo actuaría exclusivamente sobre la vasculopatía a través de la producción de calcificaciones vasculares y miocárdicas.

-Ateroescclerosis acelerada en el enfermo en diálisis.-

Es un hecho bien conocido que los pacientes en hemodiálisis periódica experimentan un incremento progresivo en la mortalidad y morbilidad por causas cardiovasculares. Los factores de riesgo cardiovasculares (Tabla IV-4) han sido comentados previamente.

A continuación comentaremos sucintamente algunos mecanismos patogénicos probablemente implicados en la ateroescclerosis del enfermo en diálisis.

Patogenesis.-

Existe la hipótesis de que las lesiones ateroescleróticas se inician por un daño en la capa endotelial de los vasos (171). Este insulto puede ser mecánico (hipertensión), inmunológico o tóxico.

Las plaquetas juegan un papel importante en la respuesta al daño endotelial. Cuando el tejido conectivo subendotelial queda expuesto por la pérdida del endotelio las plaquetas rápidamente se adhieren y agregan en la solución de continuidad creada y liberan el contenido de sus granulos. Junto a los factores plaque-

TABLA IV-4

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN DIALISIS CRONICA.-

Ciertos	<ul style="list-style-type: none">- Hipertensión- Tabaco
Menos ciertos	<ul style="list-style-type: none">- Hiperlipidemia- Intolerancia a la glucosa- Hiperuricemia
Posibles	<ul style="list-style-type: none">- Polgaminos (moleculas medianas)- Hiperparatiroidismo

tarios, lípoproteínas plasmáticas, otros factores mitogénicos y hormonales estimulan la emigración de fibras musculares lisas de la media a la íntima donde se multiplican.

Las fibras musculares lisas deben proliferar para que se desarrolle la lesión aterosclerótica. La posibilidad de que factores humorales desconocidos de la uremia aceleran esta proliferación es sugerida por el hecho de que el suero del paciente en hemodialisis tiene efectos mitogénicos en la proliferación de las fibras musculares lisas.

Estos hallazgos preliminares son interesantes pero permanecen sin contestar algunas preguntas. ¿Cuál es el factor tóxico que contribuye al daño endotelial en la uremia crónica? ¿Podría la hipoxemia creada por la combinación de anemia, mas tabaco, ser toxico a las células endoteliales y estimular el crecimiento de las fibras musculares lisas? ¿Serían los mismos mecanismos inmunoperativos en algunas formas de nefritis los que contribuyen al daño endotelial durante el tratamiento dialítico?

Sin embargo, estudios recientes han puesto en entredicho la existencia de una aterosclerosis acelerada en la diálisis crónica.

Es un hecho cierto que en una alta proporción de los fallecimientos de los enfermos dializados son de causa cardiovascular (172). Sin embargo aunque la mortalidad por enfermedad oclusiva arterial esta indudablemente mas elevada en la población que en los controles normales no hay evidencia de que el riesgo de mortalidad por arterioesclerosis se incremente de forma paralela a la duración del tratamiento dialítico. Los datos obtenidos en necropsia de estos enfermos no indican una ateromatosis progresiva con la terapeutica dialitica prolongada. Asi el mayor indice de mortalidad de causa cardiovascular en los periodos iniciales en el tratamiento dialitico sugieren que el fenomeno designado como arterioesclerosis acelerada puede ser simplemente el reflejo de las muertes producidas en pacientes cuyos ateromas se desarrollaron antes de su entrada en diálisis. Asi Burke y col. (69) encuentran que la mortalidad cardiovascular es predominante en aquellos enfermos con enfermedad arterial previa al tratamiento dialitico. Aquellos pacientes libres de arteriopatía previa no la desarrollaron posteriormente.

La evidencia indica que la aterogenesis ocurre previamente a la entrada en diálisis, la posterior mortalidad por enfermedad vascular oclusiva probablemente refleja complicaciones de ateromatosis ya adquirida.

Así la prolongada supervivencia de muchos pacientes dializados sin desarrollar enfermedad vascular oclusiva sugieren la identificación de los presuntos factores de riesgo debe ser cuidadosa y que las medidas para reducir el riesgo de ateromatosis pueden ser en muchos enfermos.

478 30

CORAZON HIPERTROFICO

HIPERTENSION EN DIALISIS.-

Aproximadamente el 80% de los enfermos con insuficiencia renal crónica que ingresan en un programa de diálisis son hipertensos (174, 179). De estos, la mayoría se controla con diálisis, otros necesitan además hipotensores y hay un pequeño grupo que es resistente a ambos tratamientos.

El porcentaje de hipertensos no controlable solo con diálisis varía según los autores. Weidman y Maxwell (175) refieren una incidencia de un 5-30%. White y col. (176) describen un 65% de hipertensión controlada solo con diálisis, un 25-30% que precisan además drogas hipotensoras, y un 5% resistente a ambos tratamientos y candidatos por tanto a la nefrectomía bilateral.

En nuestra experiencia un 38.4% se controla solo con diálisis y el resto necesita drogas hipotensoras. Un solo enfermo presentó hipertensión severa resistente a ambos tratamientos.

PATOGENESIS.-

De los muchos factores que contribuyen a la hipertensión del urémico hay tres que son de especial importancia: exceso de agua y sal, renina y el sistema nervioso central autonómico.

El principal y primer factor patogenico de hipertensión en todo enfermo dializado es el exceso de agua y sal. Este exceso se corrige por ultrafiltración durante la diálisis y con la restricción de la ingesta de sal en los periodos interdialíticos. Estos dos componentes (agua y sal) pueden variar independientemente. Así la sal puede ser extraída durante la diálisis bajando la concentración de sodio en el fluido de diálisis por debajo de 130 mEq/L. Sin embargo esto se acompaña de calambres, hiponatremia e incluso convulsiones por edema cerebral.

Una forma especial de hipertensión volumen dependiente es la que se ve en los enfermos anéfricos. Aunque la renina extrarenal y el tono simpático influyen en la tensión arterial en estos enfermos el factor determinante es la retención de volumen (177, 178).

Un pequeño porcentaje de enfermos en diálisis permanecen hipertensos a pesar de la corrección del exceso de volumen. En este grupo de enfermos una hiperreninemia absoluta o relativa puede ser la responsable.

La liberación de renina por el aparato yuxtaglomerular es gobernada por tres mecanismos: neurogénicos, baroreceptores intrarenales y quimiorreceptores sodiosensibles. En la insuficiencia renal crónica cualquiera de ellos puede conducir a un aumento de la secreción de renina. La hiponatremia dilucional que presentan estos enfermos puede estimular los quimiorreceptores intrarenales y aumentar la secreción de renina; la disminución del flujo sanguíneo renal en el riñón enfermo puede ser otro estímulo para la liberación de renina y el aumento del tono simpático descrito por algunos investigadores en la uremia puede también causar liberación de renina.

Con la determinación de actividad de renina plasmática mediante los bloqueantes de la renina y los inhibidores del enzima de conversión se pueden determinar exactamente el papel que juega la renina en estas hipertensiones.

-182-

Un tercer factor que causa o acentua la hipertensión del urémico es el sistema nervioso central y autonómico. De estos dos esta mas aceptado el papel de sistema nervioso autonómico, especialmente el sistema simpático. No solo son las catecolaminas directamente presores sino que tambien estimulan el sistema renina y a su vez la angiotensina estimula su producción y liberación (179, 180, 181, 182).

CLASIFICACION DE LA HIPERTENSION EN DIALISIS.-

Según la respuesta al tratamiento diálitico se pueden clasificar a los hipertensos en tres grupos.

Grupo I.- Pacientes que se controlan con la diálisis periódica exclusivamente.

La diálisis periódica con ultrafiltración reduce la tensión arterial en la mayoría de los enfermos con insuficiencia renal crónica (176) según White y col. Si la ingesta de agua y sal no es excesiva la T.A. se controla fácilmente. Este grupo de pacientes presenta retención de agua y sal con expansión del volumen extracelular (VEC). El volumen minuto está incrementado y las resistencias periféricas son normales o ligeramente aumentadas (183, 184). Es probable que la expansión del VEC sea responsable de este aumento del volumen minuto y el principal determinante de la hipertensión en estos enfermos. A favor de esta hipótesis es que la reducción de la T.A. se acompaña de una disminución del Na corporal total, del VEC y del volumen minuto (183, 185).

En este grupo con hipertensión controlable con diálisis la actividad de renina plasmática y la angiotensina II son normales o ligeramente incrementadas (186, 187). En resumen, los factores que caracterizan a estos enfermos son la retención de sodio y el aumento del volumen minuto con renina plasmática normal.

Grupo II.- Pacientes que no se controlan solo con diálisis.

En un pequeño número de pacientes la diálisis con ultrafiltración exclusivamente es insuficiente para reducir la T.A. y es necesario añadir drogas hipotensoras.

Las características bioquímicas y cardiovasculares de este grupo difieren de las del anterior. La concentración de sodio plasmático, el sodio corporal total, el VEC y volumen minuto son mas bajos que en grupo anterior y las resistencias periféricas son invariablemente mas elevadas (185, 188, 189). La concentración y actividad de renina plasmática, así como la angiotensina II y aldosterona estan incrementadas, algunas veces de forma importante (189, 190). Así el incremento de las resistencias periféricas es el principal responsable de la hipertensión de estos enfermos.

Grupo III.- Enfermos resistentes al tratamiento con diálisis e hipotensores.

Hay un tercer grupo de enfermos que son resistentes al tratamiento con diálisis e hipotensores y que son candidatos a la nefrectomía bilateral como única forma de controlar su tensión. Los datos bioquímicos y cardiovasculares son similares a los del grupo anterior, pero con más severidad. Clínicamente pueden presentar pérdida de peso, caquexia, apatía, anorexia y sed insaciable (189, 191). Es frecuente la hipotensión postural y una gran sensibilidad a pequeños incrementos del VEC. A este respecto vale mencionar un cuadro descrito hace tiempo por diversos autores (200, 201) consistente en la aparición de ascitis y caquexia progresiva en enfermos en diálisis. La teorías patogénicas que se barajaron para explicarlo como malnutrición, diálisis peritoneales previas, hipoalbuminemia y defecto del transporte de la membrana peritoneal (200, 201), no han podido ser demostradas.

Recientemente (202) se ha descrito el caso de 7 enfermos en diálisis con ascitis, caquexia progresiva e hipertensión severa. La nefrectomía bilateral realizada en estos enfermos mejora estos síntomas y corrige la hipertensión. Se podría especular sobre la existencia de una "toxina" liberada por el riñón

responsable del aumento de la tensión arterial y de un aumento de permeabilidad endotelial como mecanismo de producción de ascitis. Esta sustancia bien podría ser la renina cuyos efectos presores, a través de la formación de angiotensina II son bien conocidos (203). A su vez la angiotensina II produce un aumento de la permeabilidad capilar y podría contribuir a la formación de la ascitis (204). Sin embargo esta propiedad permeabilizante de la angiotensina II ha sido negada posteriormente (205). Es necesaria una investigación más profunda de estos problemas que nos permiten conocer la fisiopatología de estos trastornos.

Con la nefrectomía bilateral la T.A. se normaliza en un período aproximado de dos semanas y posteriormente es relativamente fácil de controlar con diálisis. Si la ingesta de agua y sal es excesiva aparece de nuevo hipertensión arterial. En este estado anéfrico (190, 192, 193) la T.A. se correlaciona estrechamente con el balance de sodio.

Los niveles de renina plasmática, actividad de renina, angiotensina II y aldosterona descienden a valores normales o subnormales (185, 189, 199, 191). Las resistencias periféricas también descienden y el volumen minuto se incrementa o permanece invariable (185, 194, 195). Así, la nefrectomía bilateral

corrige la mayoría de las anomalías que diferencian la hipertensión incontrolable y la controlable con diálisis. Este hecho sugiere que el riñón es responsable en alguna forma de las divergencias entre estos dos hipertensiones. Por otra parte, la correlación positiva entre el descenso de la T.A. sistólica y el descenso de la concentración de renina después de la nefrectomía sugieren que sea esta enzima renal el causante de la hipertensión (196, 197).

Estas dos situaciones descritas (tensión controlable e incontrolable con diálisis) no son mas que los dos extremos de un amplio espectro de situaciones. Así no todos los hipertensos en diálisis son completamente controlables e incontrolables. El criterio de hipertensión incontrolable con diálisis puede variar de un centro a otro según las diferentes técnicas de diálisis utilizadas.

Los ejemplos floridos de hipertensiones severas donde la nefrectomía bilateral se realiza para controlar la T.A. son escasos. (189, 190, 197, 198).

Tampoco desde el punto de vista hemodinámico y bioquímico la separación de estas dos hipertensiones (volumen dependiente/renina dependiente) resulta correcta. Bianchi y col. (199) realizan nefrectomía por motivos ajenos a la hipertensión, a 5 enfermos con hipertensión controlable con diálisis, observándose un descenso de la T.A. y de la renina sin que se modifiquen el VEC y sodio corporal total. Así la renina parece jugar un papel en la hipertensión volumen dependiente.

CONCLUSION

La incidencia de hipertensión arterial en enfermos estudiados por nosotros es de un 43.3%. De estos el 38.4% se controlan solo con diálisis y el resto precisan drogas hipotensoras, un solo enfermo presentó hipertensión rebelde a dosis elevadas de hipotensores. Así los enfermos que llegan hipertensos a diálisis pueden dividirse en dos grandes grupos: aquellos que se van a controlar con diálisis unicamente y los que van a precisar medicación hipotensora. El conocer a priori si un hipertenso va a controlarse de una u otra forma puede tener interes practico. Quitando aquellos enfermos con hipertensión maligna y que presumiblemente van a ser dificiles de controlar, no disponemos en el momento actual de ningun parámetro clinico ni bioquimico que nos permita incluir a un enfermo dado en algunos de estos dos grupos. La medición de renina periferica salvo en casos de elevación muy importante puede no resultar utiles ya que como hemos referido previamente la renina puede jugar tambien un papel en la hipertensión volumen dependiente. Dado que la incidencia de hipertensión severa con renina muy elevada que requiere nefrectomia es escasa (189, 190, 197, 198) en la mayoría de

los casos una cifra de renina medianamente elevada no nos va a resultar orientativo. En cuanto a la medición del VEC y sodio corporal resulta tecnicamente difícil y en muchos centros no disponen de facilidades para realizarlo de forma rutinaria. Por otra parte estos parámetros van a depender del rigor con que el enfermo siga una dieta de restricción hidrosalina. La ganancia de 1-2 kilos de peso en los periodos interdialiticos es practicamente la regla en estos enfermos. Asi cualquier hipertensión en diálisis va a tener un componente volumen dependiente con VEC y sodio corporal total aumentado, sin que eso signifique que su hipertensión vaya a controlarse exclusivamente con diálisis.

Por este motivo buscamos en nuestros hipertensos algun parametro, obtenido por técnicas no invasivas, que nos permita conocer a priori con una aproximación aceptable el comportamiento de su T.A.. Realizamos dos grupos: hipertensión controlada por diálisis e hipertensión tratada ademas con drogas. En cada uno de ellos medimos el índice cardiaco (volumen minuto/superficie corporal), resistencias perifericas, diametro diastolico y grosor diastolico del ventriculo izquierdo. Comparamos estadisticamente estos parametros en los dos grupos. Los resultados se expresan en la siguiente Tabla IV-5.

TABLA IV-5

COMPARACION ECOCARDIOGRAFICA Y HEMODINAMICA (NO INVASIVA) DE LOS ENFERMOS CON HIPERTENSION CONTROLABLE CON DIALISIS (1º GRUPO) Y CON DIALISIS MAS DROGAS (2º GRUPO).

	IC > 4.2	RP > 1300	Dd > 5.5	Gd > 1.1
GRUPO 1º	8 casos (61.5 %)	8 casos (61.5 %)	5 casos (38.4 %)	7 casos (53.8 %)
GRUPO 2º	1 caso (11.1 %)	9 casos (100 %)	1 caso (11.1 %)	5 casos (55.5 %)

IC = Indice cardiaco (normal $3.5 \pm 0.71 \text{ /m/m}^2$)

RP = Resistencias perifericas (normal $1130 \pm 178 \text{ dinas/sg/cm}^{-5}$)

Dd = Diametro diastolico del ventriculo izquierdo (normal < 5.5 cm)

Gd = Grosor diastolico del ventriculo izquierdo (normal < 1.1 cm)

Observamos como en el grupo 1º es decir, los enfermos con hipertensión controlada solo con diálisis tienen un índice cardíaco más elevado que los del segundo grupo con una diferencia estadísticamente significativa. Las resistencias periféricas del primer grupo son mas bajas que las del segundo grupo sin que existiera diferencia estadísticamente significativa en este caso. Los enfermos del grupo 1º, presentan un diametro diastolico mayor que los del segundo grupo sin que tampoco existiera diferencia estadísticamente significativa en este parametro entre los dos grupos. En cuanto al grosor diastolico es similar en los dos grupos.

Estos hechos pueden tener repercusiones terapéuticas importantes que deben de tenerse en cuenta a la hora de tratar a estos enfermos. Los enfermos con corazón dilatado, volumen minuto elevado, resistencias periféricas disminuidas y que presentan una crisis hipertensiva con edema agudo de pulmón van a controlarse fundamentalmente con ultrafiltración. Sin embargo aquellos que presentan corazón pequeño, volumen minuto normal o disminuido y resistencias periféricas elevadas y que presentan una crisis hipertensiva con insuficiencia cardíaca será necesario tratarles con drogas vasodilatadoras preferiblemente y es posible que con ultrafiltración severa experimenten subidas tensionales.

Por este motivo es de gran utilidad clínica tener clasificados a los pacientes de una población en diálisis en uno de estos dos grupos por las repercusiones terapéuticas que puede tener.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas al relacionar los dos grupos con respecto a las cifras tensionales, hipertrofia ventricular izquierda en el ECG y cardiomegalia en la Rx de tórax (medida por un índice cardiotorácico mayor del 50%).

HIPERTROFIA CARDIACA.-

Uno de los patrones ecocardiograficos descritos en esta Tesis es la hipertrofia ventricular izquierda (33.3%). Como era de esperar, estos enfermos con hipertrofia ventricular son en su mayoría hipertensos. La afectación cardíaca en estos enfermos es idéntica a la de las hipertensiones no urémicas. Así podemos afirmar que la hipertrofia ventricular izquierda del enfermo dializado es una reacción cardíaca relacionada con la hipertensión e independiente de la uremia. Por el contrario la uremia podría estar relacionada con la ausencia de hipertrofia ante estímulos que normalmente la producirían, hecho que como veremos mas adelante tiene una gran transcendencia clínica dado el caracter compensador de esta hipertrofia.

Un estudio profundo de las causas, fisiopatología y procesos bioquímicos que rigen la hipertrofia cardíaca esta fuera de los propósitos de esta Tesis. Sin embargo creemos necesario revisar estos temas para comprender mejor el comportamiento del corazón de estos enfermos.

A) Concepto y fisiopatología de la Hipertrofia.-

Se acepta universalmente que la hipertrofia cardíaca es el resultado de una hiperfunción. El incremento del trabajo mecánico del corazón ya sea por sobrecarga de presión o volumen, produce una activación de los procesos sintéticos que culminan en el desarrollo de la hipertrofia cardíaca. Se ha definido la hipertrofia como un aumento de células individuales dentro de un órgano o tejido (206). El número de sárcómeros aumenta con el incremento de la masa celular.

La hipertrofia miocárdica puede asociarse a tres grupos principales de situaciones clínicas: incremento de la postcarga, lo que supone un incremento de la resistencia a la salida del ventrículo izquierdo; incremento de la precarga, asociadas a un incremento de volumen y dilatación obligatoria como la regurgitación valvular, daño miocárdico directo como la cardiopatía isquémica, ciertos tipos de miocardiopatía y miocarditis.

Meerson (207) ha definido tres fases en la hipertrofia del corazón; 1ª fase de agresión miocárdica del tipo que sea; 2ª fase de hiperfunción estable y 3ª fase de descompensación. En la 1ª fase incrementa la producción de energía; el consumo de oxígeno y la fosforilación oxidativa aumenta así como la síntesis

de DNA, RNA y proteínas. La función cardíaca se mantiene ya que el incremento de la masa miocárdica compensa el incremento de la función de las unidades musculares individuales. En la 2ª fase hay un descenso de la noradrenalina miocárdica, un incremento en el nitrógeno no proteico y ácido láctico, daño celular y reducción de la contractilidad. Estos cambios son inicialmente contrapesados por el incremento funcional del total de la masa miocárdica de forma que el resultado es una situación de hipertrofia aparentemente estable. En la 3ª fase hay un progresivo descenso en la síntesis de ácidos nucleicos y proteicos, una disminución de la actividad ATPasa, un descenso de actividad enzimática y mitocondrial. Estos cambios son el preludio de la insuficiencia cardíaca.

El estímulo exacto de la hipertrofia no se conoce. Meerson (208) sugiere que este estímulo puede ser un incremento en la tensión de las fibras miocárdicas. Así en las situaciones de sobrecarga volumen, como shunt derecho-izquierdo, o regurgitación valvular es obligatorio un incremento del tamaño de la cavidad ventricular y dilatación para acomodar este exceso de volumen sanguíneo. Parece probable que en estas circunstancias la dilatación por sí misma sea un estímulo para la hipertrofia. Así podemos concluir que los dos estímulos más importantes para la

hipertrofia son la hiperfunción y la dilatación ventricular. El desarrollo de hipertrofia no mejora el funcionamiento individual de cada fibra miocárdica, pero el incremento de la masa miocárdica total compensa la inicial disminución de función cardíaca por periodos largos de tiempo.

B) Bases bioquímicas de la hipertrófia.-

Los conocimientos bioquímicos que se poseen sobre este proceso hipertrofico inciden que el crecimiento cardíaco obedece a mecanismos diferentes que lo que normalmente regula la composición del musculo cardíaco. El mayor incremento en la síntesis de los constituyentes miocárdicos despues de una sobrecarga del corazón es precedida por la producción de una nueva especie de RNA y proteína que todavía no ha sido caracterizada.

Estudios del metabolismo de la miosina del ventriculo izquierdo despues de moderada constricción aórtica demuestran una degradación y síntesis concomitante con lo que se consigue un rapido reemplazamiento de la miosina miocárdica. Esta inestabilidad de las proteínas estructurales miocárdicas puede tener alguna importancia en las adaptaciones fisiológicas al stress. Los factores responsables de la iniciación del crecimiento cardíaco com-

pensatorio son pocas conocidas. El stress mecánico que resulta de un incremento de post-carga estimula más la síntesis proteica y el crecimiento cardíaco que el incremento de la precarga. Existe la posibilidad de que la relación entre incremento del trabajo mecánico y la activación de la síntesis proteica comprenda cambios en la función membrana o cambios en el nivel de metabolitos derivados de la actividad muscular o producción de energía (209).

Aceptado que la hipertrofia es el resultado de la hipofunción falta explicar el mecanismo que relaciona una con otra. El incremento funcional de las estructuras miocárdicas activa el aparato genético de las mitocondrias celulares y causan una activación de la síntesis de los ácidos nucleicos y proteínas en ella. Como resultado de esta activación el musculo cardíaco aumenta y la función se distribuye a través de este incremento de la masa. De esta forma el incremento funcional desaparece, con lo que la hipertrofia cardíaca se manifiesta como mecanismo compensador estable. Este concepto plantea al menos dos cuestiones fundamentales: 1^a no está claro a través de que mecanismo concreto el incremento funcional activa el aparato genético de la célula, 2^a la correlación de la biogénesis de la mitocondria y miofibrillas en el proceso de hipertrofia no ha sido completamente estudiado.

Así el origen de numerosas e importantes situaciones de hipertrofia no precedidas por hiperfunción permanece incomprensible. Entre estas situaciones citaremos la hipertrofia de la miocarditis, esclerosis coronarias y las cardiopatías genéticamente condicionadas del animal de experimentación.

Por otra parte es un hecho conocido que la acción intensiva sobre un organismo no adaptado de una serie de factores externos (como sobrecarga mecánica, hipoxia, frío) producen en las células de muchos órganos una disminución de fosfatos con enlaces ricos en energía (ATP) y un incremento de la relación: ADP/ATP.

De esta forma una hiperfunción compensatoria cardíaca produce un incremento del consumo de ATP (cuya energía de sus enlaces es necesario para realizar la hiperfunción) que no es compensado inicialmente por aumento de su síntesis con lo que la concentración de ATP y fosforo creatínina (PC) disminuye.

Así en esencia la hipótesis sería la siguiente. Los principales factores ambientales (sobrecarga física, hipoxia y frío) producen el mismo cambio: una deficiencia de ATP. Este cambio inicial es la señal que a través de mecanismos que requieren estudios, activan el aparato genético de la célula (Tabla IV-6). Este esquema muestra como se activa este aparato genético celular siendo el resultado un crecimiento celular con disminución de la sobrecarga funcional por unidad de masa y del consumo de ATP.

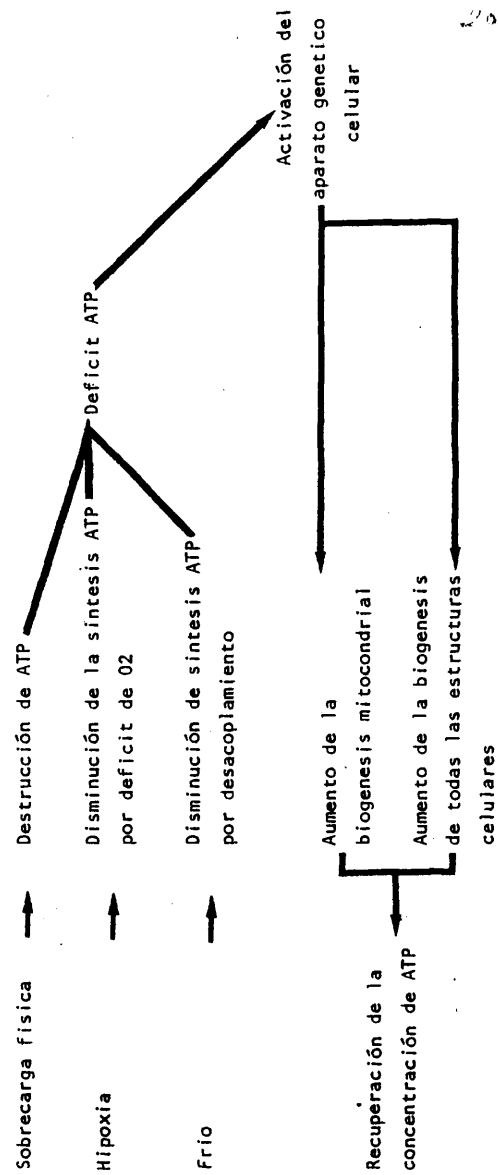
C) Tipos de hipertrofia cardíaca.-

De conformidad con esta hipótesis podemos distinguir 5 tipos de hipertrofia cardíaca producida por causas diferentes:

- 1).- Hipertrofia resultante de la hiperfunción, generalmente designada como hipertrofia compensadora y que se observa en la insuficiencia cardíaca, hipertensión y otras enfermedades. Es el tipo mas frecuente entre nuestros enfermos.
- 2).- Hipertrofia secundaria a hipoxia coronaria, demostrada experimentalmente por Gudbjarneson (210) y que puede producir un incremento de la masa miocárdica de hasta un 45%.

TABLA IV-6. -

HIPOTESIS DE ACTIVACION DEL APARATO GENETICO CANULAR ANTE DIFERENTES ESTIMULOS (HIPOSIA, FRIO, SOBRECARGA FISICA). -



- 3).- Hipertrofia resultante de lesión miocárdica no hipóxica, reproducida experimentalmente por la administración de simpaticomiméticos isoproterenol y norepinefrina, que producen disociación de oxidación y fosforización. Estos factores causan regularmente una disminución de la concentración de ATP y una activación de la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos.
- 4).- Hipertrofia hereditaria, condicionadas genéticamente que evoluciona a la insuficiencia cardíaca. Este tipo ha sido estudiado experimentalmente en el cobaya (211, 212). El defecto fundamental parece ser un déficit energético (con concentraciones bajas de PC y ATP) que no pueden ser eliminadas por hipertrofia progresiva. Como resultado, el cobaya con cardiomegalia marcada, desarrolla trastornos en el acoplamiento de excitación y contracción, utilización de la energía por las miofibrillas, y transformación energética en la mitocondria, muriendo en insuficiencia cardíaca. Así las cardiomegalias hereditarias familiares en el hombre pueden ser hipertrofias cardíacas inicialmente provocadas por un déficit genéticamente condicionada de enlaces ricos en energía (ATP).

Así vemos como la aparición de cardiomegalia e insuficiencia cardíaca tanto en el hombre como en el animal de experimentación, pueden estar relacionado con trastornos metabólicos y/o enzimáticos del tipo descrito previamente.

Es un hecho bien conocido que en la uremia existe una variedad de trastornos metabólicos, como inhibición del metabolismo de las mitocondrias, desacoplamiento de la fosforilización oxidativa (213) e inhibición del transporte de calcio a la mitocondria. Como hemos señalado previamente (Tabla IV-6) un buen funcionamiento de las mitocondrias es fundamental para conseguir una buena respuesta hipertrofica ante cualquiera de los estímulos citados. Por otra parte un desacoplamiento de la fosforilización oxidativa (como se da en la uremia) produce una disminución de la síntesis de ATP. Este déficit energético que no puede ser restaurado por un mal funcionamiento de las mitocondrias celulares encargadas de hacerla, puede conducir de una forma similar a las descritas en el cobaya a la instauración de cardiomegalia e insuficiencia cardíaca congestiva. Así podríamos considerar la cardiopatía congestiva del uremico similar a las formas familiares y hereditarias en las que el defecto energético de ATP no está determinado genéticamente sino por trastornos metabólicos secundarios a la propia uremia.

Sería necesario realizar estudios metabólicos mas profundos que nos permitieran probar esta hipótesis. Sin embargo, al menos en teoría, esto sería una forma de relacionar la uremia con las cardiopatías congestivas inexplicadas que aparecen en algunos de los enfermos uremicos.

- 5).- Hipertrofia secundaria al frío. El frío causa un desacoplamiento de la fosforilización y oxidación con un descenso en la concentración de ATP que pone en marcha el mecanismo hipertrofico.

Estas, son en resumen, las 5 variantes de hipertrofia cardíaca causadas por factores diferentes y caracterizadas por un mecanismo común.

Si esta idea es correcta, preveyendo la deficiencia de ATP puede preverse la activación de la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas.

Esta circunstancia se ha reproducido experimentalmente, (9, 10, 11) sometiendo a un grupo de ratas a hipoxia intermitente con objeto de conseguir una adaptación gradual y un incremento de la capacidad del sistema responsable de la producción de ATP. Si se somete a este grupo de ratas adaptadas y a otro de

ratas control a una coartación aórtica se observa que el grupo control produce una marcada activación de la síntesis de ácidos nucleicos (214, 215, 216). Sin embargo en las ratas adaptadas no hay disminución de la concentración de ATP ni activación de la síntesis de ácidos nucleicos.

Una explicación pausable para esto sería que la concentración de ATP no disminuye en estos animales adaptados por su mayor capacidad del aparato reductor de la misma. Así, es el incremento en la capacidad del aparato de oxidación y fosforilación oxidativa el que previene el desarrollo de la hipertrofia.

Estos hechos sugieren la idea de que los corazones que poseen un aparato de provisión de energía más perfecto, ya sea por adaptación o otras causas deben reaccionar ante un estímulo similar con menor grado de hipertrofia. En efecto, al faltar la señal que pone en marcha el proceso sintético (deficit energético) la hipertrofia conseguida es menor.

Aplicado a la clínica, esta hipótesis sería una explicación lógica de porque no todos los enfermos hipertensos realizan una hipertrofia cardíaca idéntica ante situaciones clínicas superponibles. Por otra parte la escasa hipertrofia se

observa a veces en enfermos con hipertensiones de muy larga evolución encontraría su explicación en la activación del mecanismo adaptativo descrito previamente.

No hay que olvidar que la hipertrofia es un mecanismo compensador y que como resultado de la cual la actividad del corazón sobrecargado lesionado se mantiene y continúa durante tiempo más prolongado que en ausencia de la misma. Esta opinión concuerda con el resultado de los experimentos en los cuales la administración de inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas al animal con hiperfunción cardíaca previene el desarrollo de hipertrofia y tiende a la insuficiencia cardíaca.

Así experimentos realizados por Rozanova y Meerson (207) señalan el efecto perjudicial de la inhibición de la hipertrofia sobre la función miocárdica.

También Zuhlke y col. (217) trabajando con la antinomina D muestran que la inhibición de la síntesis proteica por esta sustancia o por una dieta pobre en proteínas en las primeras fases de la hipertrofia experimental tienen a la producción de insuficiencia cardíaca.

Función ventricular en el corazón hipertrofico.-

La hipertensión arterial es la causa más frecuente de sobrecarga de presión ventricular izquierda en el hombre (218, 219). Sus consecuencias cardíacas dependen estrechamente del grado de hipertrofia miocárdica y de la existencia o progresión de enfermedad coronaria (219, 220).

En todos los órganos y sistemas diferentes del corazón, el crecimiento hipertrofico es considerado como un proceso que aumenta la capacidad funcional del órgano en cuestión. La hipertrofia cardíaca, sin embargo está siempre asociada en última instancia con fallo funcional y descompensación cardíaca. En las enfermedades cardiovasculares el incremento de la demanda funcional impuesta al corazón es siempre progresivo, y el fallo cardíaco aparece a pesar de la hipertrofia mas que como consecuencia de la misma.

Estudios realizados en ratas jóvenes espontáneamente hipertensas, descubren un flujo sanguíneo y capacidad de reserva cardíaca normales a pesar de hipertensión marcada (221, 222). Sin embargo con el progreso del crecimiento hipertrofico y edad

más avanzada, la función ventricular izquierda no se mantiene. Así en este animal modelo de hipertensión genética se han descrito dos fases, compensada y descompensada, de la compliance cardíaca. En las ratas más jóvenes con hipertrofia moderada la función de bomba es normal, mientras que en las ratas más viejas con hipertensión mantenida y marcada hipertrofia, la función del corazón como bomba está severamente reducida.

En las hipertrofias de sobrecarga de presión el incremento de grosor en la pared ventricular reduce la tensión de la pared (223) y permite la eyección de un volumen sistólico normal a pesar del aumento de las resistencias periféricas. Sin embargo, con una sobrecarga de presión de larga duración la función del corazón como bomba falla a pesar del incremento de la masa.

Función ventricular en pacientes hipertensos.-

En el hombre tambien se han descrito las dos fases, compensada y descompensada del funcionalismo cardiaco encontradas en la rata.

Straner (224) ha demostrado por estudios de cateterismo que los enfermos con hipertensión arterial e hipertrofia ventricular izquierda sin enfermedad coronaria mantienen una función ventricular en reposo y ejercicio normal. Usando tecnicas ecocardiograficas (225) Earliner y col., encuentran tambien diámetro telediastolico y fracción de eyección normal en sujetos hipertensos con hipertrofia ventricular y sin enfermedad coronaria. En un grupo de pacientes más elevado (234 hipertensos y 124 normotensos) Savage y col. (226) tambien encuentran fracción de eyección y diámetro telediastolico dentro de límites normales en hipertensos con hipertrofia ventricular. Toshima y col. (227), encuentran disminución de la fracción de eyección en hipertensos con insuficiencia cardiaca. Otros estudios ecocardiograficos (228, 229) tambien demuestran descenso de la fracción de eyección con el incremento de la severidad y duración de la hipertensión.

Así, un incremento de la masa ventricular izquierda debido a una sobrecarga crónica de presión no está necesariamente asociada a una disfunción ventricular (219, 220). Otros autores han encontrado que en hipertrofias secundarias a coartación y estenosis aórtica la depresión de la función ventricular era la regla (230). Parece razonable asumir que la circunstancia específica de la enfermedad hipertensiva, así como el tipo de sobrecarga de presión crónica pueden repercutir y matizar el tipo logrado de disfunción sistólica ventricular.

Mecanismo de la disfunción del corazón hipertrofico.-

La disminución de la fracción de eyección con volumen telediastólico normal en las ratas espontáneamente hipertensas sugiere que la causa de esta disfunción no es un llenado ventricular inadecuado, sino una disfunción sistólica.

La respuesta hipertrofica del ventrículo izquierdo a la sobrecarga de presión permite inicialmente una eyección sanguínea normal. Al prolongarse esta sobrecarga el incremento de la masa miocárdica interfiere con el proceso de eyección. También la edad repercute sobre el funcionamiento cardíaco. Aunque las ratas de 18 meses tienen un peso ventricular sustancialmente más elevado que las de 6 meses, las presiones que son capaces de generar sus ventrículos son menores en las más viejas.

Stress y función ventricular.-

La función ventricular en el corazón hipertensivo depende estrechamente del tamaño del corazón y del stress sistólico del ventrículo izquierdo al mismo grado de tensión sistólica. El stress sistólico máximo y la función ventricular están inversamente relacionadas.

En la hipertrofia inadecuada con stress elevado caracterizada por una dilatación excesiva de la masa ventricular, y que se acompaña de aumento del consumo de oxígeno la función ventricular y la contractilidad están invariablemente alteradas. En el corazón hipertensivo crónico el consumo de oxígeno está gobernado cuantitativamente por alteraciones en el stress de la pared ventricular.

El corazón hipertensivo crónico con stress elevado está asociado no solo a una disfunción miocárdica en reposo sino a una menor reserva metabólica y mayor vulnerabilidad al stress de estos ventrículos. Esta situación es similar a la fase descompensada de insuficiencia cardíaca descrita previamente en las ratas viejas con hipertensión prolongada. Estas dos fases en el funcionalismo cardíaco de los enfermos hipertensos las encontra-

mos en nuestros enfermos. En la primera fase estarían aquellos hipertensos con corazón hipertrofico no dilatado, función ventricular y stress normal. En la segunda fase estarían los enfermos con corazón dilatado y escasa hipertrofia, stress elevado y función ventricular deprimida.

HIPERTROFIA ASIMETRICA DEL SEPTO INTERVENTRICULAR EN PACIENTES
EN HEMODIALISIS.-

La hipertrofia ventricular izquierda se define ecocardiograficamente por un engrosamiento de la pared ventricular (septo y pared libre del ventriculo) mayor de 1.1 cm. En este tipo de hipertrofia, denominada hipertrofia simetrica, el engrosamiento que sufre la pared libre del ventriculo y el septo interventricular son similares.

Como se ha referido en el capitulo anterior, la hipertrofia simetrica del ventriculo izquierdo se da en el 33.3% de nuestros enfermos, siendo la mayoría hipertensos. Las causas, fisiopatologia y procesos bioquimicos que la rigen se han expuesto igualmente en este capitulo.

Existe otra forma de hipertrofia, denominada hipertrofia asimetrica del septo(HAS) en la que el engrosamiento del septo es mayor que la de la pared libre ventricular izquierda, y que se define ecocardiograficamente por una relación grosor septal/grosor de la pared libre ventricular mayor de 1.3.

La hipertrofia asimétrica del septo se ha considerado como un signo ecocardiografico patognomónico de la miocardiopatía hipertrofica obstructiva (231). Sin embargo en estos últimos años la HAS se ha descrito en muchas situaciones clínicas no relacionadas con la miocardiopatía hipertrófica, como son: hipertensión pulmonar(232), estenosis aortica (233), hipertensión arterial (234), ciertas cardiopatías congénitas (233), infarto de miocardio inferior (235), diabetes (236), acromegalia (237), ataxia de Friedreich (238) y enfermedad de Pompe (239).

La primera descripción de HAS en pacientes en hemodialisis la realizó Abbasi, Slaughter y Allen (240) en 1978. Según sus resultados la HAS aparecía en el 30% de hipertensos en diálisis.

En los enfermos estudiados en esta Tesis la HAS se da en el 17.6% (9 enfermos) de la población general en diálisis y en el 27% de los hipertensos. A diferencia de los resultados de Abbasi el grado de hipertensión no es diferente entre los que tenían HAS y los que no la tienen, apareciendo además en 3 enfermos sin historia pasada ni presente de hipertensión.

No existe ninguna diferencia en cuanto a duración de la estancia en diálisis, los datos bioquímicos (urea, creatinina, calcio, fosforo, hematocrito y electrolitos), la edad y sexo entre estos enfermos con HAS y el resto.

El mecanismo patogenico de la HAS en estos enfermos en diálisis no se conoce. La hipertensión es obviamente un factor importante, ya que se asocia a ella con cierta frecuencia, pero no es la unica causa. La incidencia de HAS en la hipertensión arterial esencial sin insuficiencia renal es solo de un 4%. Sin embargo, nosotros la hemos encontrado en un 27% y Abbasi en un 30% de los hipertensos en diálisis. La HAS también se da en pacientes en diálisis sin hipertensión, segun aparece en nuestros resultados (Tabla III-4) y según la experiencia de Kuroda y Murakami (241).

Por otra parte, como hemos referido en el capítulo anterior, la hipertensión (sobrecarga de presión y/o volumen) no es el unico factor estimulador de la hipertrofia. La isquemia y algunos estímulos metabólicos y hormonales pueden generar hipertrofia (242). En este sentido se ha descrito HAS en animales sometidos al estímulo de la norepinefrina (243) y del factor de crecimiento nervioso (244). También en la ataxia de Friedreich, enfermedad de Pompe y acromegalia puede darse la HAS sin hipertensión (234, 237, 239).

Así, la HAS que se ve en los pacientes en hemodiálisis crónica puede estar muy bien relacionada con la hipertensión, pero no se pueden excluir otros factores, como sobrecarga de volumen, fistula A-V, anemia y algun "factor uremico" desconocido.

El establecer el diagnostico diferencial entre la HAS de la hemodialisis periodica y la de la miocardiopatía hipertrofica puede tener interes clinico. En efecto, las ultrafiltraciones periodicas que muy frecuentemente se realizan durante la diálisis en estos enfermos puede incrementar la obstrucción al tracto de salida del ventriculo izquierdo en la miocardiopatía hipertrofica. Así la aparición de una miocardiopatía hipertrofica en un enfermo con insuficiencia renal y necesitado de diálisis puede limitar o contraindicar su entrada en un programa de hemodialisis.

La diferenciación ecocardiografica de la miocardiopatía hipertrofica obstructiva y la HAS del enfermo en diálisis no encierra ninguna dificultad. Aunque el grado de hipertrofia ventricular y su asimetría es similar en ambas situaciones, existen algunas diferencias:

- 1) La excursión septal es normal en los pacientes en diálisis siendo hipoquinética en la miocardiopatía hipertrofica (Tabla IV-7) (Fig. IV-5).
- 2) El tracto de salida del ventriculo izquierdo es mucho mas estrecho en la miocardiopatía hipertrofica obstructiva que en la HAS en diálisis. (Fig. IV-5).
- 3) La distancia del punto E del ecograma mitral al septo es mucho más corto en la miocardiopatía hipertrofica obstructiva (Tabla IV-7) (Fig. IV-5).
- 4) La masa ventricular izquierda es considerablemente mayor en la miocardiopatía hipertrofica obstructiva y el segmento E-F del ecograma mitral mas lento que en la HAS del paciente en hemodiálisis (Tabla IV-7).

El movimiento sistólico anterior, un signo clásico de la cardiopatía hipertrofica (245, 246) está ausente de forma constante en los enfermos en diálisis con HAS.

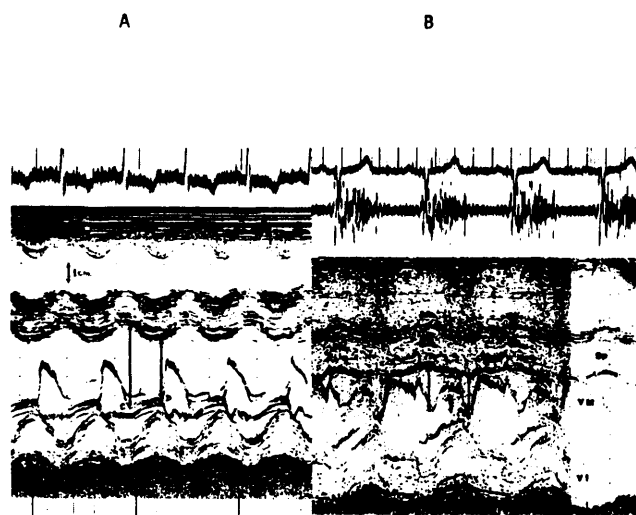


Fig. 1v-5.- A: Hipertrofia asimetrica en diálisis.

B: Hipertrofia asimetrica en una miocardiopatía hipertro-
fica. Diferencias explicadas en el texto.

Además ninguno de los 9 pacientes con HAS en hemodiálisis tenía ningún signo típico (307), ni poseía historia familiar de miocardiopatía hipertrofica.

En conclusión, la HAS es un hallazgo frecuente en los enfermos en hemodiálisis periódica. Su causa es oscura y no puede atribuirse exclusivamente a la hipertensión arterial. El hecho de que la incidencia de HAS en pacientes en hemodiálisis sea mayor que en la población de hipertensos sin insuficiencia renal, plantea la posibilidad de la existencia de algun "factor urémico" como determinante de su génesis.

TABLA IV-7.-
 DIFERENCIAS EOCARDIOGRAFICAS ENTRE 9 ENFERMOS CON HAS EN DIALISIS Y 9 CASOS DE MIOCARDIOPATIA
 HIPERTROFICA OBSTRUCTIVA.-

	Gsp	GdVI	Gsp/GdVI	S.exc.	TSVI		Seg. E-F	MVI
					Punto C	Punto D		
HAS EN DIALISIS	1.57±0.4 (cm)	0.97±0.17 (cm)	1.59±0.25 (cm)	0.73±0.34 (cm)	3.4±0.5 (cm)	2.6±0.5 (cm)	78.6±18.1 (mm/sg)	140±0.58 (gr)
MHO	1.9 ±0.4 (cm)	1.5 ±0.29 (cm)	1.69±0.3 (cm)	0.21±0.23 (cm)	2.06±0.25 (cm)	1.05±0.2 (cm)	22.7±6.15 (mm/sg)	267.9±9.16 (gr)
P	(NS)	(NS)	(NS) -	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001

Gsp = Grosor septal.

GdVI = Grosor de la pared posterior del ventriculo izquierdo.

S.exc. = Excursión septal.

TSVI = Dimensión del tracto de salida del ventriculo izquierdo.

MVI = Masa ventricular izquierda.

HAS = Hipertrofia asimetrica del septo.

MHO = Miocardiopatia hipertrofica obstructiva.

CORAZON PERICARDITICO

INTRODUCCION

Ya William Osler en 1892 apuntaba que desde el punto de vista clínico, la patología pericárdica es en general considerada como poco frecuente, sin embargo anatomopatológicamente es más común de lo que se cree (247).

En la bibliografía nefrológica es común aplicar el término "pericarditis" a cualquier trastorno que compromete al pericardio (248). En la pericarditis ocurre una reacción inflamatoria celular. Las bandas de fibrosis sin células inflamatorias, como existe en la mayoría de los casos de uremia terminal no justifican utilizar el término pericarditis. Es la presencia de la reacción inflamatoria más que el curso clínico agudo o la presencia de un roce lo que debe determinar el término pericarditis (249).

A pesar de esta puntualización etimológica y debido a que la costumbre nefrológica así lo ha consagrado, utilizaremos en esta Tesis el término pericarditis para referirnos a aquellos pacientes que presentan dolor, roce y/o un pequeño o

moderado derrame pericárdico por ecocardiografía. Taponamiento cardíaco implica la situación de compromiso hemodinámico secundaria a un cuantioso derrame pericárdico. Pericarditis constrictiva es la compresión del corazón por un pericardio fibroso y rígido en el que no existe un gran acúmulo de líquido.

Aunque existen muchas causas de enfermedad pericárdica su respuesta morfológica a los diferentes insultos etiológicos es bastante limitada.

El pericardio reacciona al insulto agudo exudando fibrina y/o células de manera aislada o combinada. El tipo de líquido y/o célula viene determinado por la naturaleza del agente causal. El saco pericárdico normal, contrariamente a lo que podría pensarse, no reacciona ante el acúmulo de líquidos serosos o sangre (308). Sin embargo, si se inyectan componentes lipídicos de la sangre o hematíes en lisis, se produce una reacción fibrosa que puede desembocar en una pericarditis fibrótica. Por el contrario, si se inyecta sangre en un pericardio previamente enfermo se puede desencadenar una fibrosis adhesiva pericardial. (250, 251).

Si penetran microorganismos en el espacio o tejido pericárdico, la reacción de este depende del tipo de germen.

Los virus producen una reacción benigna y pasajera (252). Los bacilos ácido-alcohol resistentes desencadenan una reacción celular de mononucleares desembocando a la larga en un severo engrosamiento fibroso del pericardio (249).

Los organismos piógenos producen una violenta reacción celular con infiltrados de polimorfonucleares que puede también desembocar en la fibrosis. Estas evoluciones histológicas hacia la fibrosis pueden o no acompañarse clínicamente del cuadro de la pericarditis constrictiva (249).

Anatomopatológicamente, la afectación pericárdica de la uremia es, al menos inicialmente, del tipo fibrinoso y ello se encuentra en la autopsia en más del 50% de los pacientes con insuficiencia renal terminal (253).

El término urémica es puramente clínico, ya que la inyección de urea o creatinina en el espacio pericárdico no produce ningún tipo de reacción fibrosa en sus hojas parietal o visceral. (249).

En el paciente con insuficiencia renal terminal es frecuente el derrame además de la reacción fibrinosa del pericardio. También el pericardio puede mostrar evidente engrosamiento fibroso que desemboque en la constricción con o sin derrame seroso o hemorrágico asociado (254). Sin embargo la calcificación del pericardio nunca se da en la pericarditis urémica (254).

Así como las formas anatomopatológicas de reacción son muy limitadas en el pericardio, las formas de expresión clínica también lo son. Ante las diversas causas y enfermedades que pueden afectar al pericardio solo responde clínicamente bajo tres grandes síndromes (Fig. IV-7). En la patología urémica del pericardio, lo más frecuente sin duda, es el síndrome de la "pericarditis aguda" (dolor, roce y elevación del segmento ST en el electrocardiograma). El taponamiento cardíaco y la pericarditis constrictiva urémica son afortunadamente mucho más raros.

FIG.- IV-7.-

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA PATOLOGÍA PERICÁRDICA.-

Agente etiológico	{	"Pericarditis Aguda"
(Inflamatorio,		"Derrame-Taponamiento"
Degenerativo,		"Pericarditis constrictiva crónica".
Neoplásico,		
Metabólico,		
Uremico).		

INCIDENCIA DE PERICARDITIS.-

La presencia de pericarditis en los pacientes con insuficiencia renal terminal ha ido disminuyendo considerablemente en los ultimos años (255) (Tabla IV-8). En los pacientes en programa de hemodiálisis tambien se ha reducido. Así, Ribot y col. (256) y Comty y col. (257) observan una incidencia de pericarditis del 16-17% en 1970-75, mientras que Drueke y col. (258) la encuentran solo en un 5-8% en 1972-76 (Tabla IV-9).

La razón exacta para explicar la menor incidencia actual de pericarditis urémica se desconoce, pero puede achacarse a los mejores y más eficaces programas terapéuticos y de hemodiálisis que ahora se hacen (255).

Curiosamente y lejos de lo que cabría esperarse, la pericarditis de la insuficiencia renal crónica tratada sin hemodiálisis, difiere de las pericarditis que se ven en los pacientes dializados, aunque el grado de afectación renal y la enfermedad renal subyacente sea la misma.

En primer lugar, y según estudios de Wray y Stones (255) la aparición de pericarditis durante la terapia con hemodiálisis no está en relación con la afectación del pericardio previa a la iniciación de la diálisis. Este hecho tambien ha sido constatado por nosotros.

TABLA IV-8.-

INCIDENCIA DE PERICARDITIS EN PACIENTES UREMICOS TERMINALES PREVIA
A LA INICIACION DE DIALISIS.-

<u>Años</u>	<u>Autores</u>	<u>Incidencia</u>
1954	Wacker-Merrill (301)	50.5 %
1960-1967	Bailey (264)	41.0 %
1966-1970	Comty (257)	13.1 %
1966-1974	Ribot (256)	1.7 %
1971-1975	Comty (306)	8.9 %
1971-1975	Wray-Stone (255)	16.0 %
1972-1976	Drueke-Le Pailleur (258)	12.1 %

TABLA IV-9.-

INCIDENCIA DE PERICARDITIS EN PACIENTES DIALIZADOS.-

<u>Años</u>	<u>Autores</u>	<u>Incidencia</u>
1960-1967	Bailey (264)	14 %
1966-1974	Ribot (256)	17 %
1966-1970	Comty (257)	14.8 %
1971-1975	Comty (306)	18.4 %
1974-1975	Wray-Stone (265)	15.3 %
1972-1976	Drueke (258)	5.8 %
1978-1979	Casuística de esta Tesis	11.7 %

De los 11 enfermos afectos con pericarditis, de esta casuística, solo 2 presentaron pericarditis antes de la entrada en programa de diálisis. Por otra parte 10 pacientes padecieron pericarditis antes de comenzar la diálisis y posteriormente, una vez iniciada esta, no han vuelto a presentar signos clínicos ni ecocardiográficos de afectación pericárdica.

Siguiendo con estas diferencias, se sabe que la evolución clínica y la respuesta al tratamiento también suele ser muy diferente en la pericarditis en y fuera de programa de hemodiálisis (258).

La pericarditis fuera de diálisis es muy frecuente y suele cursar con grandes molestias para el paciente, y su presencia siempre indica estar en fases terminales de la enfermedad (259, 260, 261).

La pericarditis del paciente en programa de diálisis es menos frecuente, y puede aparecer y recurrir caprichosamente en cualquier momento del tratamiento dialítico.

Suele asociarse a síntomas sistémicos más severos, tiene peor respuesta al tratamiento conservador y causa mayor número de complicaciones (262, 263).

FACTORES ETIOLOGICOS DE LA PERICARDITIS.-

Sus causas y patogenia son desconocidos aunque se barajan distintos factores que pueden jugar algún papel en su producción (Tabla IV-10).

Aunque se desconocen los mecanismos, es un hecho que en los pacientes que reciben una incorrecta o insuficiente terapia diálitica, la incidencia de pericarditis es más frecuente. También es experiencia común la disminución de esta incidencia al aumentar la frecuencia diálitica. Por tanto la diálisis inadecuada como causa o concausa de la pericarditis es un hecho palpable (257, 264).

La perturbación bioquímica que conlleva la insuficiencia renal terminal es sin duda un factor etiológico de la pericarditis urémica, aunque todavía no se haya encontrado el factor o metabolito responsable.

La urea y creatinina no parecen tener efecto etiológico alguno. Su nivel en sangre no guarda ninguna relación con la mayor o menor incidencia de pericarditis (264). Ello también ha sido corroborado en esta Tesis. Sin embargo, esta ausen-

TABLA IV-10.-

FACTORES ETIOLOGICOS DE PERICARDITIS.-

<u>Factores etiológicos</u>	<u>Autores</u>
Dialisis inadecuada	Bailey, Comty (264, 257)
Trastornos bioquímicos(urea, creatinina, ácido úrico, etc)	Clarkson, Bailey (264, 265)
Hiperparatiroidismo	Comty, Drueke (257, 258, 303)
Pacientes jóvenes	Comty (257, 306)
Heparina	Cohen, Skov, Alfrey (284, 272, 304)
Diabetes, predisposición a infección	Comty (270)
 <u>Infección</u>	
Citomegalovirus (CMV)	Pabico (274)
Bacteriana	Harris, Hager, Morse (273, 269, 305)
Sepsis	Comty, Ali-Regiabe (257, 302)
Viral	Comty (270)

cia de correlación no excluye la relación causal entre las alteraciones bioquímicas y la pericarditis. Así, solo se puede afirmar que ninguna de estas dos sustancias (urea y creatinina) es directamente responsable. La naturaleza de la "toxina urémica" permanece desconocida (264).

El ácido úrico (también elevado en la insuficiencia renal crónica) ha sido mencionado como causa de pericarditis. Clarkson y col. (265) sostienen que el ácido úrico en estado de supersaturación, podría precipitar en los tejidos pericardicos. Sin embargo, Marini y col. (266) no han encontrado cristales de ácido úrico en el análisis, con microscopio de luz polarizada, del pericardio de estos enfermos.

Las alteraciones bioquímicas de la uremia son múltiples y muchas de ellas desconocidas. Entre las toxinas de bajo peso molecular acumuladas en la uremia, tal vez la metilguanidina, pueda tener alguna relación con la aparición de pericarditis, según demuestran los trabajos de Giovanetti y col. (267). Sin embargo todo ello merece mayor elaboración y comprobación clínica.

Como ya hemos mencionado previamente, en la presente Tesis, no se ha podido correlacionar la presencia o predisposición a la pericarditis con ninguno de los datos bioquímicos de laboratorio que habitualmente maneja un hospital general en nuestro país.

Algunos autores como Comty y col. (257) y Silverberg y col. (259) han encontrado mayor incidencia de pericarditis urémica en mujeres y edades jóvenes.

En nuestra experiencia la incidencia de pericarditis en relación con la edad y el sexo fue: Edad de 18 a 59 años, 6 varones y 5 hembras. Por tanto en nuestra experiencia, estos factores no juegan ningún papel causal en la aparición de pericarditis.

La presencia de hiperparatiroidismo como posible etiología de la pericarditis en diálisis merece alguna consideración.

Comty y col. (257) fueron los primeros en señalar esta asociación. Drueke y col. (258) encuentran unas concentraciones plasmáticas de calcio, fosforo y producto calcio-fósforo y nivel de paratohormona (PTH) más elevados en enfermos con pericarditis. Este hecho ha sido posteriormente constatado por otros autores (260). Sin embargo, no se conocen exactamente los mecanismos por los cuales este hiperparatiroidismo puede llegar a producir pericarditis. Tal vez la presencia de esta trastorno endocrino no sea mas que otra expresión más de la severidad de la uremia y de una diálisis insuficiente.

En la uremia crónica el exceso de PTH ha sido asociado a una disminución de la velocidad de conducción motora de la fibra muscular (261). Este, a su vez, es uno de los parámetros aceptado como signo de diálisis inadecuada.

En nuestra casuística, a diferencia de la experiencia de Comty y col. (257) y Drueke y col. (258) los valores de calcio, fosforo y producto calcio-fósforo no sirvieron para diferenciar a los pacientes con y sin pericarditis. En nuestro medio hospitalario carecemos de facilidades para determinar PTH.

Ahora teniendo en cuenta que el hiperparatiroidismo esta relacionado con la disminución de la velocidad de conducción motora (261) y con la presencia de pericarditis (258) nosotros relacionamos la incidencia de pericarditis con la velocidad de conducción motora. (Tabla IV-11).

Como se puede observar, los pacientes con pericarditis presentan unos valores menores de velocidad de conducción motora, sin que la diferencia sea estadísticamente significativa. Sin embargo Avram y col. (261) encuentran una relación estrecha entre el hiperparatiroidismo y la disminución de la velocidad de conducción motora.

Estos hechos parecen indicar que la pericarditis, hiperparatiroidismo y disminución de la velocidad de conducción motora son expresión de una uremia más severa y/o una diálisis insuficiente. Por el momento no disponemos de datos que nos permitan relacionar la presencia de pericarditis con el hiperparatiroidismo.

La heparina no es probablemente un factor desencadenante en la producción de pericarditis, sin embargo merece cierta consideración.

TABLA IV-11.-

VELOCIDAD DE CONDUCCION MOTORA (VCM) Y PERICARDITIS EN NUESTROS
ENFERMOS EN DIALISIS.-

Pericarditis	n° enfermos	V C M
Presente	10	41.5 ± 5.93 m/sg
Ausente	43	44.05 ± 4.36 m/seg.

Aunque el papel de la heparina en el desarrollo de la pericarditis no esta bien definido, es un hecho conocido la precipitación de hemopericardio por anticoagulación inadvertida en estos enfermos. Por este motivo, se ha generalizado la práctica de la heparinización regional para dializar a todo enfermo con pericarditis. Muchos autores (257, 258) han atribuido el taponamiento agudo de estos enfermos a la heparinización total (268). Sin embargo la aparición de taponamiento pericardico durante la diálisis peritoneal sugiere que la heparina no es el único factor (269).

Probablemente la heparina no sea el factor desencadenante de la pericarditis, sino que perpetue el proceso inflamatorio al producir hemorragias periodicas.

En nuestra experiencia en el programa de hemodíalisis la heparinización nunca ha sido causa de problemas pericardicos. En la sección de tratamiento se hacen algunas consideraciones prácticas sobre la heparinización de los pacientes con pericarditis urémica.

El papel de la infección como factor etiológico de la pericarditis urémica es incierto, pero sigue siendo un tema muy discutido (269, 273, 305)

La incidencia de pericarditis urémica es mayor en pacientes diabéticos y probablemente ello sea debido a su mayor predisposición a la infección (270). Se han descrito casos aislados de pericarditis bacteriana en enfermos con un rechazo severo de trasplante renal (271) y en pacientes muy debilitados y con sepsis generalizada (257, 272, 273, 302).

Pabico y col. (274) muestran evidencia de que la infección por citomegalovirus (CMV) es un agente causal directo de la pericarditis urémica.

La posibilidad de una etiología viral no se ha descartado ya que en algunos pacientes la aparición de pericarditis esta precedida por un cuadro viral inespecífico (257, 270).

En nuestra experiencia, la aparición de pericarditis no estaba relacionada con ninguno de los factores etiológicos citados en 6 de los 11 enfermos con pericarditis. En los 5 restantes los factores causales fueron; sepsis (1 caso), diabetes (1 caso), diálisis inadecuada por mal acceso vascular (1 caso), probable infección por CMV (1 caso). En esta enferma no se pudo diagnosticar en el momento de detectarle la pericarditis ya que carecíamos del título de anticuerpos antiCMV en ese momento. Sin

embargo al realizarle un trasplante renal desarrolló una infección activa por CMV con títulos de anticuerpos muy elevados. Es posible que esta infección fuera la agudización de una infección latente previa por la inmunosupresión. Posteriormente se le realizó nefrectomía del riñón trasplantado por rechazo. La enferma persiste con títulos altos de anticuerpos antiCMV y con pericarditis.

MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA PERICARDITIS UREMICA EN DIALISIS.-

De los tres síndromes clínicos de la patología pericardica (Fig. IV-7) la forma de "pericarditis aguda" es con mucho la mas frecuente. Es importante resaltar que los 3 elementos que caracterizan a este síndrome (dolor, roce y elevación del ST en el ECG) rara vez aparecen en la pericarditis urémica.

En las enfermedades sistémicas en las que aparece pericarditis (como en el caso de la insuficiencia renal crónica), el dolor no siempre esta presente. En nuestros enfermos solo 4 de los 11 con pericarditis refirieron dolor. En otras series publicadas (257) apareció dolor en el 64% de los casos.

Las características del dolor son semejantes a las descritas en otros tipos de pericarditis: se incrementa con la inspiración y la tos, a veces se alivia con la posición sentada o con inclinación hacia delante. El roce pericardico ocurre en el 95% de los casos según Ribot y col. (256), lo cual coincide con la experiencia de esta Tesls.

La elevación del segmento ST en el ECG muy común y característico de la pericarditis aguda viral (274) es de muy poco valor diagnóstico en la pericarditis urémica (275).

Vemos pues que existen un por ciento considerable de pacientes con insuficiencia renal crónica que pueden presentar pericarditis y pasar desapercibido su diagnóstico clínico si nos atenemos a la clásica triada. Ello es de indudable trascendencia ya que la pericarditis en la enfermedad renal conlleva una elevada mortalidad si no se actúa precozmente contra ella.

Aunque se describen una serie de manifestaciones clínicas que pueden alertar al médico de la presencia de pericarditis urémica, sin duda en la actualidad el uso de la ecocardiografía desbancan a todas ellas.

La sensibilidad diagnóstica de la ecocardiografía para detectar derrame pericárdico, incluso en cantidades ínfimas, es bien conocido (276). Teniendo en cuenta las serias implicaciones que la aparición de pericarditis en un paciente dializado conlleva, no es necesario resaltar lo que ha supuesto la realización de ecocardiogramas seriados a estos enfermos.

Normalmente el saco pericárdico contiene hasta 150 c.c. de líquido. Cuando un derrame pericárdico se hace diagnosticable clínica o radiográficamente requiere 300 c.c. o más de líquido. Pero no solo la cantidad de líquido acumulado es la que matiza la expresión clínica. La velocidad de acumulación, es, si cabe,

más transcendente. Si se hace lentamente acomodándose el saco pericardico (compliance pericardica) se puede acumular 1 ó 2 litros de liquido sin que apenas se eleven la presión venosa, o descienda la tensión arterial y el volumen minuto. Por el contrario si la velocidad de acumulación es rápida (falta de adaptación pericardica) de 200 a 400 cc. son suficientes para producir un cuadro de taponamiento cardiaco (277).

El derrame pericardico cuantioso con ó sin taponamiento, es afortunadamente poco frecuente en los pacientes en hemodiálisis.

En nuestro material, solo ocurrió en 2 enfermos (1.2%). Asi es tambien la experiencia de otros autores.

El síndrome de taponamiento cardiaco se caracteriza clinicamente por marcada elevación de la presión venosa, hipotensión arterial (con disminución de la presión de pulso) taquicardia y frialdad. A ello es obligado añadirle los datos radiograficos de cardiomegalia en ausencia de otros signos de insuficiencia cardiaca (redistribución, líneas B de Kerley, derrame pleural).

La ecocardiografía tiene gran valor, no para establecer el diagnostico de taponamiento, sino para asegurar la existencia de un gran derrame, como causante de la cardiomegalia de reciente aparición que caracteriza a esta situación. A veces el diagnostico

diferencial entre taponamiento, fracaso cardiaco e hipovolemia puede llegar a ser tan dificultoso que requiere la utilización de un cateter de Swan-Ganz en el capilar pulmonar (278).

La deshidratación puede desvirtuar incluso los característicos patrones hemodinámicos del taponamiento cardiaco (278) haciendo muy difícil o imposible su diagnóstico. Afortunadamente la deshidratación es infrecuente en el enfermo en diálisis y el diagnóstico de taponamiento en estos enfermos no encierra dificultad utilizando simplemente la sospecha, la exploración, la ecocardiografía y una placa simple de torax.

El síndrome de pericarditis constrictiva se caracteriza por elevación de la presión venosa, hepatomegalia, ascitis y edemas en un paciente sin insuficiencia ventricular izquierda, y astenia como sintoma fundamental (279).

Hasta hace algunos años la pericarditis constrictiva urémica se consideraba como excepcional. Actualmente se está viendo crecer su incidencia, seguramente debido a la mayor supervivencia de los pacientes urémicos desde la aparición de la terapia dialítica (257, 280, 281). Ello tiene enorme transcendencia

porque la pericarditis constrictiva crónica, es una indicación para la pericardiectomía.

El diagnóstico de pericarditis constrictiva no calcificada (como es la urémica) puede ser difícil cuando la constricción es solo leve o moderada. Teniendo en cuenta esta dificultad, la creciente incidencia mencionada y su tratamiento quirúrgico, es importante pensar en esta patología en aquellos enfermos que desarrollan frecuentes y marcadas hipotensiones durante la diálisis sin otra causa que las justifiquen.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LA PERICARDITIS UREMICA.-

Aquí también es necesaria la distinción entre los 3 síndromes clínicos de expresión de la patología pericárdica.

A) Pericarditis urémica.-

En su diagnóstico diferencial caben 2 matizaciones. En primer lugar se debe tener presente que, aunque no es frecuente, el paciente en programa de diálisis puede padecer una pericarditis aguda viral, lo que genera un cuadro clínico indistinguible de la pericarditis urémica.

Tal diferenciación tiene cierta importancia porque la primera se trata con aspirina y no es índice de diálisis inadecuada. La segunda se trata con reajuste e intensificación de la pauta dialítica.

Existen ciertas diferencias entre ambas entidades que conviene volver a resaltar.

En la pericarditis aguda viral, es muy frecuente el antecedente 5 a 10 días antes del cuadro de pericarditis, de una "gripe" o infección de vías respiratorias altas. Este antecedente no se da en la pericarditis urémica.

- En la etiología viral es casi constante la elevación del segmento ST con la evolución electrocardiográfica característica:

Fase 1ª: Elevación del ST con onda T normal.

Fase 2ª: Elevación del ST con onda T invertida.

Fase 3ª: Normalización del ST con onda T negativa.

Fase 4ª: Normalización completa.

- Toda esta evolución electrocardiográfica ocurre en un plazo de 5 a 10 días y tiene indudable valor diferencial ya que como se apuntó en la pericarditis urémica el ECG es anodino.

También cabrían otras diferencias tales como la cuantificación de títulos sanguíneos de anticuerpos anti-ECHO y Coxsackie B en el caso de la pericarditis aguda.

En segundo lugar el diagnóstico diferencial de la pericarditis urémica debe hacerse con todas aquellas entidades que cursen con dolor precordial, preferentemente con la cardiopatía isquémica (angina e infarto) a la cual están predispuestos los pacientes con uremia. (282). Se sale de la intención de esta Tesis el describir al detalle los pilares sobre los que debe basarse este diagnóstico diferencial entre la pericarditis y otras situaciones de dolor precordial en estos pacientes.

B) Derrame pericárdico y/o taponamiento cardíaco.-

El derrame pericárdico cuantioso con o sin taponamiento suele cursar sin dolor, roce ni alteraciones electrocardiográficas del segmento ST.

Su principal manifestación clínica de cardiomegalia, presión venosa elevada, hipotensión y taquicardia, hacen que el primer diagnóstico diferencial tenga que hacerse con otras formas de insuficiencia cardíaca congestiva.

Aquí también la ayuda de la ecocardiografía es fundamental y no nos extenderemos sobre ello.

Un dato clínico de gran interés es que el gran derrame o el taponamiento ocurre casi siempre en pacientes que tienen una florida historia previa de pericarditis urémica.

En nuestra experiencia los dos casos que presentaron taponamiento pericárdico eran pacientes con frecuentes pericarditis recidivantes.

Es evidente que el diagnóstico diferencial entre taponamiento cardíaco e insuficiencia cardíaca congestiva es de vital importancia. El fracaso congestivo del corazón se trata con deplección

de volumen (bien diurético o ultrafiltración en el caso de insuficiencia renal), mientras que tal deplección sería contraproducente en un paciente con taponamiento ya que conllevaría una peligrosa reducción del volumen minuto.

C) Pericarditis constrictiva.

Su principal imitador es también la insuficiencia cardíaca congestiva o simplemente derecha. Tampoco es nuestra intención extendernos en detalles diferenciales entre ambas situaciones. Digamos sólo que la ausencia de signos de hipertensión pulmonar, normalidad radiográfica de la circulación pulmonar, limpieza auscultatoria de los pulmones y pobre o nula palpación cardíaca son detalles clínicos de gran valor para el diagnóstico diferencial.

Así como la ecocardiografía es muy útil para probar o descartar la presencia de derrame pericárdico (276) es pobre para detectar pericarditis constrictiva. Se han descrito varios signos ecocardiográficos típicos de pericarditis constrictiva (283), sin embargo no parecen demasiado útiles.

En el caso de la pericarditis constrictiva urémica, que cursa sin calcificaciones (lo cual dificulta el diagnóstico) tal vez la única manera de sospecharla sea basándose en la clínica.

En nuestro único caso de pericarditis crónica la persistente elevación de la presión venosa a pesar de un adecuado control del peso y de la pauta dialítica fué un dato importante para el diagnóstico.

También se cita que la fácil hipotensión durante la diálisis puede ser signo de pericarditis constrictiva (256).

En nuestro único enfermo el grado de constricción es leve o moderado y todavía no creemos indicado el tratamiento quirúrgico. De avanzar la constricción y comenzar a ser incontrolables las crisis hipotensivas durante la diálisis sería necesario la pericardiectomía con lo que desaparecerían estos problemas de manejo durante la diálisis.

Otro diagnóstico diferencial de la pericarditis constrictiva urémica es la miocardiopatía restrictiva que excepcionalmente puede ocurrir en pacientes en diálisis.

Dado que la miocardiopatía restrictiva no ha sido previamente descrita en pacientes urémicos y en nuestra casuística hemos encontrado el primer caso, dedicaremos una sección a este problema donde serán analizadas las pautas básicas del diagnóstico diferencial.

EVOLUCION DE LA PERICARDITIS UREMICA.-

La evolución de la pericarditis urémica queda esquematizada en la Fig. IV-8.

En nuestra experiencia los pacientes que presentan pericarditis son siempre los mismos. Es decir cuando este grupo de pacientes recibe diálisis inadecuada, se producen pequeños derrames pericárdicos o aparece dolor precordial o roce.

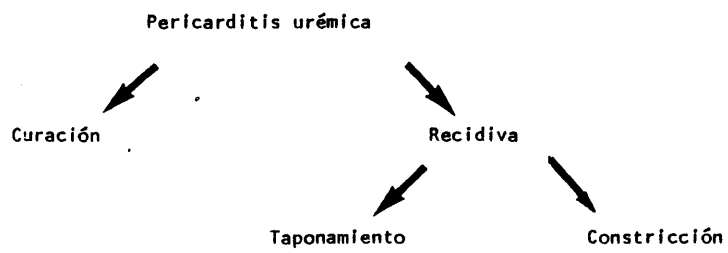
Curiosamente si otros pacientes sin "predisposición a la pericarditis" reciben diálisis insuficiente no hacen pericarditis, sino insuficiencia cardíaca o hipertensión arterial.

Aunque se desconoce la causa los pacientes "pericardíticos" son un grupo y siempre los mismos. En ellos se dan las recidivas y todos los problemas relacionados con la patología pericardíaca.

Así el taponamiento cardíaco (2 casos) y la pericarditis "constrictiva" (1 caso) pertenecían a este grupo de enfermos que dentro de su insuficiencia renal y diálisis "siempre habían padecido de pericarditis recidivantes".

FIGURA IV-8.-

EVOLUCION DE LA PERICARDITIS UREMICA.-



TRATAMIENTO DE LA PERICARDITIS UREMICA.-

TRATAMIENTO MEDICO.-

En la siguiente Tabla (Tabla IV-12) se resumen las principales medidas profilácticas y terapéuticas en la pericarditis urémica. Comentaremos a continuación las que se refieren al control bioquímico de la uremia (pauta de diálisis) y a la administración de drogas antiinflamatorias por vía local o general.

Pauta de diálisis.-

En el paciente urémico no dializado con dieta de restricción proteica la aparición de pericarditis es indicación de iniciar la diálisis regular con lo que se conseguirá su resolución en el 70% de los casos. En enfermos con catabolismos aumentado o con evidencia de diálisis inadecuada la conducta a seguir consiste en el incremento de la frecuencia dialítica. Los problemas que pueden aparecer con esta diálisis intensiva, como hipotensión e hipovolemia, son particularmente frecuentes cuando se producen cambios bruscos en el volumen intravascular, pudiendo precipitarse signos clínicos de taponamiento cardíaco. La ingesta de sodio y agua interdialíticas debe restringirse al máximo con objeto de evitar la necesidad de grandes ultrafiltraciones durante la diálisis. Los enfermos con T.A. inestable o franca hipotensión asociada

TABLA IV-12

TRATAMIENTO MEDICO DE LA PERICARDITIS UREMICA.-

- 1.- GENERAL.- Reposo en cama, control del peso y de la tensión arterial y control de la presencia de pulso paradojico.
- 2.- NUTRICION ADECUADA.-Ingesta adecuada de proteínas, calorías y aminoácidos esenciales.
- 3.- MEJORAR CONTROL BIOQUIMICO DE LA UREMIA.- Restricción proteica, iniciación e intensificación de la diálisis.
- 4.- CONTROL DE LA HIDRATACION.- Restricción de agua y sal, ultrafiltración adecuada, digitalización, control de la presión venosa central.
- 5.- PREVENIR LA HEMORRAGIA.- Heparinización regional. Diálisis peritoneal.
- 6.- DROGAS ANTIINFLAMATORIAS.- Indometacina 25 mg x 4/día
Prednisona 40 mg/día
Reducir la dosis al cabo de 1 semana, suspenderla a las 4 semanas.

a derrames pericardicos extensos, arritmias, evidencias de sobrecarga hidrosalina severa, insuficiencia cardiaca requieren la monitorización continua de la PVC.

La diálisis peritoneal, con la no utilización de heparina, se ha afirmado que reduce la incidencia de taponamiento (284). Otras ventajas de la diálisis peritoneal incluyen un control más gradual de la hidratación y cambios menos bruscos del volumen intravascular. La decisión de usar la diálisis peritoneal depende tambien en gran parte de las facilidades tecnicas para realizarlas. Drueke y col. (258) encuentran una incidencia similar de taponamiento agudo con diálisis peritoneal que con hemodiálisis.

En nuestra experiencia la intensificación de la diálisis (a 3 h. diarias) consiguió la remisión de la pericarditis en todos los enfermos (11 en total) salvo en uno que desarrolló una pericarditis constrictiva subaguda y que se ha comentado anteriormente.

No se utilizó diálisis peritoneal para tratar a ninguno de nuestros enfermos por dificultades técnicas.

Drogas antiinflamatorias.-

En ausencia de un estudio controlado, la eficacia de las drogas antiinflamatorias en la pericarditis urémica no ha podido ser establecida. Los corticoides por vía sistémica han sido frecuentemente empleados con éxito por algunos autores (285) siendo los resultados inconstantes y las recidivas frecuentes según otros autores (286). Los derrames pericardíacos aparecen en los enfermos con trasplante renal recibiendo grande dosis de esteroides como terapéutica anti-rechazo.

La Indometacina ha sido propuesta también para el tratamiento de la pericarditis urémica por Minut y col. (287), habiendo observado una respuesta favorable en el 50% de los enfermos. Otros autores han señalado también efectos favorables pero inconstantes (285, 266). Los efectos secundarios, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, cefaleas y hemorragia gastrointestinal han obligado a suspender la droga en algunos enfermos. En nuestra experiencia la Indometacina ha dado resultados variables y solo ha conseguido efectos apreciables en pericarditis leves.

La instalación intrapericárdica de esteroides no reabsorbibles (200-900 mgr de triamcinolona) por medio de un cateter introducido en el saco pericárdico fue propuesto por Buseleir y col. (288) y Fuller y col. (289). Sin embargo no está claro si la pericardiocentesis "per se" juega un papel mayor que los esteroides en el alivio del dolor y en la disminución del derrame. Por otra parte es probable que estos esteroides no absorbibles en serosas normales si se absorban en un pericardio inflamado y parte de su efecto beneficioso es debido a su acción sistémica.

La duración de este cateterismo ha sobrepasado una semana y en algunas ocasiones ha llegado a unos 28 días. Las complicaciones infecciosas frecuentes de este metodo a menudo mortales, restan utilidad a este metodo.

En nuestra experiencia utilizamos la instalación intrapericardica de esteroides en un enfermo con pericarditis severa que no respondió a esteroides sistémicos ni a intensificación de la diálisis. A las 48 horas de la instalación el cateter intrapericardico desarrolló una pericarditis prurulenta a causa de la cual falleció.

TRATAMIENTO QUIRURGICO DE LA PERICARDITIS UREMICA (Tabla IV-13)

El drenaje pericardico aparece como tratamiento de elección en caso de fallo del tratamiento conservador. Dos indcaciones principales son la amenaza de taponamiento y la persistencía o aumento del derrame. La evolución ecocardiografica y radiologica es fundamental para tomar la decisión. El problema más difícil consiste en determinar cual es el momento a partir del cual el retroceso del derrame no puede esperarse como resultado del tratamiento conservador. Para Connors y col. (290) y Druke y col. (258) el drenaje debe hacerse sistematicamente siempre que el derrame apreciado ecocardiográficamente persista sin tendencia a retroceder a partir del 14 día.

Las dos técnicas utilizadas principalmente son la pericardiocentesis y el drenaje quirúrgico.

Pericardiocentesis.-

Es el metodo comunmente empleado en el taponamiento agudo. Sin embargo se trata de una técnica peligrosa y que debe ser utilizada con precaución. Entre sus complicaciones se citan la ruptura de un vaso coronario y perforación ventricular que

TABLA IV-13.-

TRATAMIENTO QUIRURGICO DE LA PERICARDITIS.-

Procedimiento	Indicación	Complicaciones
<u>Pericardiocentesis :</u>		
Aspiración simple	Diagnostico	- Laceración de la pared cardíaca o vasos cardíacos.
Aspiración intermitente	Taponamiento agudo	- Recidiva del taponamiento
Cateter de drenaje		- Arritmias
		- Parada cardíaca.
		-258-
<u>Venta subfixoidea</u>	Enfermos de poco riesgo	- Cierre de la ventana, incarceration y estrangulación del corazón.
<u>Pericardiectomia</u>	Taponamiento agudo	- Infección pulmonar
	Persistencia o recurrencia del derrame tras la diálisis intensiva, drogas antiinflamatorias, pericarditis purulenta.	- Insuficiencia cardíaca
Pericardiectomia parcial.-	Pericarditis constrictiva subaguda.	
Pericardiectomia total.-	Pericarditis constrictiva cronica.	

causan un hemopericardio agudo (192, 256, 291). Por otra parte, en ocasiones resulta ineficaz al estar tabicado el derramo por el carácter fibrinoso y hemorrágico del líquido; o por tratarse de un derrame posterior. Así resulta preferible, siempre que sea necesario un drenaje pericardico, recurrir a la cirugía de entrada.

Drenaje quirúrgico.-

Se trata de un método simple, seguro y poco peligroso. Existen numerosas técnicas que se diferencian por la vía de abordaje y la extensión de la pericardiotecnia. En el caso de las pericarditis que evolucionan hacia la constricción la pericardiotecnia subtotal es la técnica universalmente adoptada (293, 294, 295). En presencia de un taponamiento agudo o un derrame persistente, es suficiente una pericardiectomia parcial. La pericardiectomia parcial anterior es la inicialmente preferida. Esta se puede realizar con esternotomia media ó toracotomia izquierda. La ventana pericardica anterior realizada por vías subxífoidea y descrita por Schlein (296) y col., se esta empleado por algunos autores (297, 298, 302). Sin embargo el cierre de la ventana y la recidiva del derrame es frecuente. Además existe el riesgo de incarceration y estrangulación del corazón. A pesar de esto se trata de una técnica sencilla y fácil de realizar, con anestesia local, para aquellos enfermos en los que no se puede realizar una intervención más amplia.

En nuestra experiencia la incidencia de taponamiento agudo ha sido escasa. La técnica que hemos empleado ha sido la pericardiocentesis con buenos resultados. No hemos tenido hemo-pericardio ni infecciones pulmonares ni pericardicas con esta técnica. No tenemos experiencia en la realización de ventana pericardica ni pericardiectomia parcial o total.-

Evolución de los resultados terapeuticos.-

La mortalidad imputable a la pericarditis urémica era inicialmente de un 20% (299, 300, 257). En las series más recientes esta mortalidad de la pericarditis urémica ha descendido a un 5% (255, 259, 260, 285, 298). Druke y col. (258) tienen una mortalidad de un 2.5%.

Este descenso de la mortalidad de la pericarditis parece deberse a un tratamiento más precoz de la misma y a una mejora de las técnicas quirúrgicas. De esta forma no se pospone indebidamente el abordaje quirúrgico de una pericarditis que no responde al tratamiento médico.

IMPLICACIONES CLINICAS DE LA PERICARDITIS EN PACIENTES EN HEMODIALISIS

Del estudio clínico y ecocardiografico de los pacientes que constituyen esta Tesis podemos resaltar los siguientes puntos que consideramos de interés práctico:

- 1.- La ecocardiografia es sin duda el único método fiable para el diagnostico de pericarditis del paciente en diálisis. Dada su inocuidad es recomendable que periódicamente se efectuen valoraciones ecocardiograficas, si no a toda la población de un programa de diálisis, si a aquellos pacientes que tienen predisposición a la pericarditis o que con frecuencia tienen problemas cardiovasculares.
- 2.- La presencia de pericarditis en un enfermo en diálisis puede ser signo de diálisis inadecuada.
- 3.- A los pacientes con predisposición o pericarditis recidivante, hay que ofrecerles especial cuidado por el elevado riesgo de taponamiento cardiaco que tienen estos enfermos, sobre todo durante la diálisis.

Se debe evitar en estos pacientes la heparinización total (utilizar heparinización regional o diálisis peritoneal) y las ultrafiltraciones rápidas y cuantiosas.

4.- Es de resaltar que los pacientes que demuestran derrame pericardico no suelen presentar ninguna otra anomalía anatomofuncional de las citadas en esta Tesis.

Es decir el corazón en sí mismo, de estos pacientes es normal. No suelen presentar grandes hipertrofias y dilataciones y su función ventricular es normal. (Tabla III-5).

Tambien es de resaltar la baja incidencia de hipertensión arterial en este grupo de pacientes con pericarditis.

La interpretación de todo ello es difícil, pero parece indicar como si en estos pacientes fuese unicamente el pericardio la "expresión cardiológica" de su uremia. En otros pacientes la uremia tiende a producir dilatación cardíaca con tendencia al fracaso ventricular, siendo entonces excepcional el derrame pericardico. En estos parecería como si fuese el miocardio la "expresión cardiológica" de la uremia. Tal vez en un futuro se esclarezcan los mecanismos de estas distintas formas de afectarse el corazón en la insuficiencia renal terminal.

SOBRE UN CASO DE MIOCARDIOPATIA RESTRICTIVA EN DIALISIS.-

Como ya quedó expuesto en la sección precedente, la miocardiopatía uremica, según las descripciones de la bibliografía, se manifiesta exclusivamente bajo la forma congestiva. Las formas hipertrofica, restrictiva y obliterativa (309) no han sido nunca descritas en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodialisis.

Uno de los enfermos que constituyen el material de esta Tesis presenta una miocardiopatía restrictiva. A este diagnóstico se llegó a parte de por algunos datos exploratorios, ecocardiográficos y hemodinámicos, por la toracotomía exploradora y posteriormente, al fallecer el paciente, por estudio autopsico.

De acuerdo a nuestros conocimientos bibliográficos este es el primer caso de miocardiopatía restrictiva descrita en un paciente con insuficiencia renal terminal en hemodialisis. A parte de esto, el caso presenta una serie de aspectos prácticos que se comentaran.

DESCRIPCION DEL CASO.-

Se trata de un varón de 33 años visto por primera vez en el Servicio de Nefrología por presentar edemas maleolares y proteinuria (15 gr en 24 hr.). El paciente fue ingresado y tras los estudios analíticos y clínicos pertinentes, incluida la biopsia renal, fue diagnosticado de síndrome nefrótico secundario a una glomerulonefritis membranosa idiopática. Fue dado de alta con tratamiento diurético.

El paciente no acudió a las revisiones periódicas, perdiéndose su evolución hasta 3 años después cuando ingresa en edema agudo de pulmón con moderada hipertensión, intensos edemas, ascitis, roce pericárdico e insuficiencia renal terminal (filtrado glomerular 0.1 ml/min).

Una vez controlada la insuficiencia cardíaca e hipertensión el paciente entra en el programa de hemodialis peridica, comenzando entonces nuestro estudio.

Durante los dos primeros años de su estancia en diálisis el paciente se mantiene asintomático con la siguiente exploración física.

EXPLORACION FISICA.-

Constitución astenica con abdomen prominente.

T.A. 150/110 mmHg. Pulso venoso 10-12 cm a 45° en ritmo sinusal. Pulsos carotídeos normales.

Palpación cardíaca: ventrículo derecho impalpable.

El latido apexiano se apreciaba en el 5° espacio intercostal, 1 cm. por fuera de la línea medioclavicular. El carácter del latido era vigoroso apreciándose una clara onda A a la palpación.

Auscultación cardíaca: Primero y segundo tono normales.

Soplo sistólico (grado II/VI) en foco mitral. Galope auricular. Pulmones normales a la auscultación.

Abdomen: Prominente con evidencia de moderada ascitis.

También se aprecia la existencia de hepatomegalia (4 cm). No se apreciaron edemas.

ECG.- (Fig. IV-9). Trastornos de la conducción intraventricular; alteraciones de la onda T sugerentes de isquemia lateral.

Rx. de torax.- (Fig. IV-10). Prominencia del ventrículo izquierdo sin cardiomegalia ni signos de insuficiencia cardíaca.

Ecocardiograma.- (Fig. IV-11).- No presentaba derrame pericárdico ni ningún signo de pericarditis constrictiva (310). Se apreciaba una leve dilatación ventricular con septo interventricular y pared libre del ventrículo izquierdo con evidente hipertrofia. Las válvulas aórtica y mitral fueron normales, lo cual aunque es inespecífico es lo que suele encontrarse en este tipo de miocardiopatías (311).

266

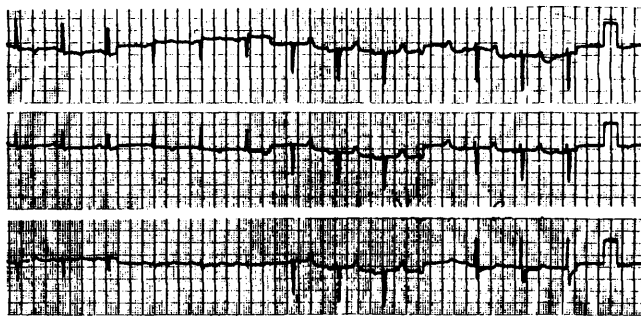


Fig.- IV-9.-



Fig.- IV-10.-

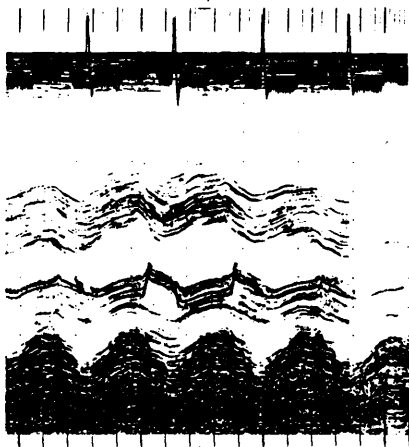


Fig.- IV-11.-

Registro del pulso venoso. (Fig. IV-12).- Aparecian ondas "a" y "v" prominentes, dando un patron en "m".

Apexcardiograma.-(Fig. IV-13).- Se aprecia onda A. El solo hecho de que a este paciente se le puede registrar el apexcardiograma tiene como veremos, implicaciones clinicas.

Datos de laboratorio.-

Hcto 25%, Hb 9 gr%. Formula, recuento y velocidad de sedimentación normales. GOT 56 mUI/ml, GPT 68 mUI/ml, LDH 563 mUI/ml, bilirrubina 0.9 mgr%, aldolasa 4 U., GT 18 U., LAP 39 U.

Antígeno Australia y anticuerpos antinucleares negativos.

Fenomeno LE negativo. Crioglobulinas negativas.

Calcio 8.8 mgr%, Fosforo 5.6 mgr%, A.urico 10.6 mgr%.

Creatinina serica 13 mgr. Proteinas totales 6.3 grs.

Fosfatasa alcalina 60 U.

Urea 1.9 grs. Na 149 mEq/L, K 4.4 mEq/L.

Gasometria arterial: pH 7.33, pCO2 36 mmHg, bicarbonato standard 20.2 mEq/L.

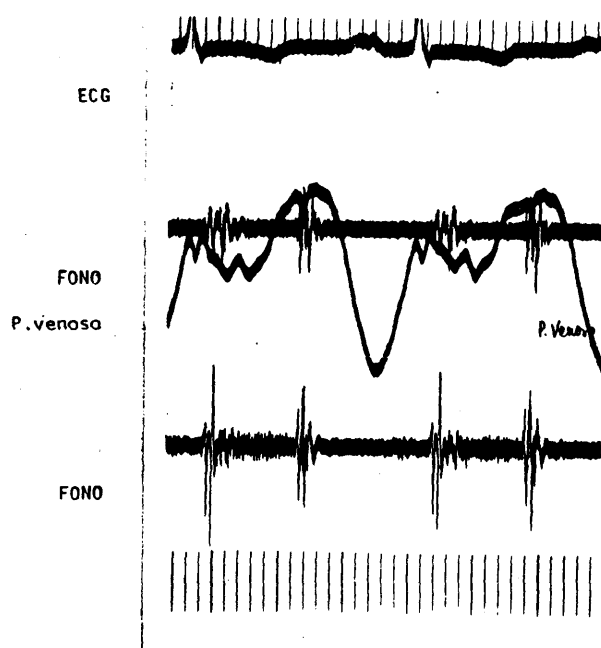


Fig.- IV-12.-

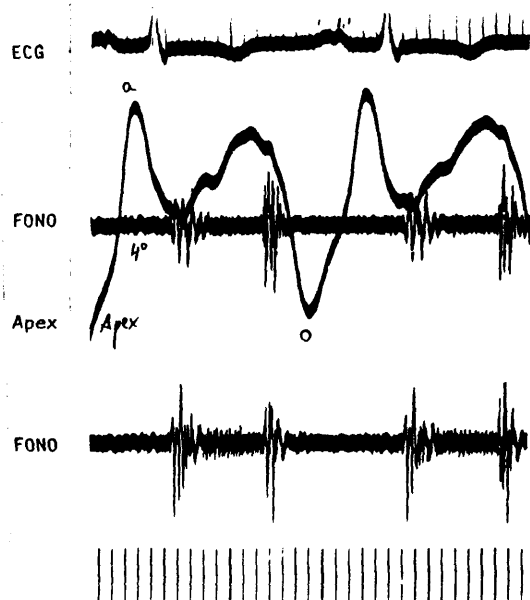


Fig.- IV-13

TABLA IV-13.-

RESULTADOS HEMODINAMICOS.-

<u>Localización</u>	<u>Presiones</u>	<u>Localización</u>	<u>Presiones</u>
Presión capilar pulmonar	22 mmHg.	Aurícula derecha	16 mmHg
		Ventriculo derecho	57/12.23 mmHg
Ventriculo izdo.	154/12.28 mmHg	Arteria pulmonar	35 mmHg
Aorta	154/112 mmHg		

Vol. min. 6.3 l/m.

Indice cardiaco 3.6 L/min/m²

Resistencias sistemicas 1600 dsc⁻⁵

Resistencias pulmonares totales 444 dsc⁻⁵

Resistencias pulmonares arteriales 165 dsc⁻⁵

Evolución clínica.-

A lo largo del siguiente año de estancia en diálisis el paciente mantuvo balances hidricos aceptables y su hipertensión arterial fue controlada, aunque difícilmente, con diversos farmacos hipotensores.

Pese a todo, la presión venosa se mantuvo elevada y la ascitis iba creciendo lentamente (sin edemas maleolares), aunque el paciente permanecía asintomatico y sin el mas leve signo de insuficiencia cardíaca izquierda.

Debido a esta evolución con pulso venoso elevado, ascitis, ausencia de disfunción ventricular izquierda, y antecedentes de pericarditis uremica se considero que el paciente podria presentar una pericarditis constrictiva uremica. Con vistas a la posible pericardiectomia se practico un estudio hemodinamico.

Datos hemodinámicos y angiográficos.-

Los resultados hemodinámicos (Tabla IV-13), demostraron elevación de las presiones diastólicas en ambos ventrículos, ausencia de gradientes y moderada hipertensión arterial y pulmonar.

La tendencia a igualarse las presiones diastólicas de las 4 cavidades cardíacas (AD: 16 mmHg; VD: 23 mmHg; PCP: 22 mmHg y VI: 28 mmHg) junto al patrón en "raíz cuadrada" (Fig. IV-14), recordaba la pericarditis constrictiva. Como se comentara más adelante, en este estudio hay ciertos hechos hemodinámicos y clínicos, que aunque compatibles, no son específicos de pericarditis constrictiva, sino más bien de miocardiopatía restrictiva.

El estudio angiográfico (inyección de contraste en aurícula derecha), mostraba engrosamiento del pericardio, que comparado con el diámetro conocido del catéter (Eppendorf nº 75) resultó ser de 5.5 mm. de grosor. El tamaño de la aurícula derecha era normal, así como el de la izquierda visualizada en la fase de recirculación. En la ventriculografía, el ventrículo izquierdo presentaba un tamaño levemente aumentado con fracción de eyección del 40%. Existía leve insuficiencia mitral (grado I/IV).

El diagnostico final de este estudio angio-hemodinamico fue:

- 1) Pericarditis constrictiva.
- 2) Disfuncio leve-moderada del ventriculo izquierdo.
- 3) Insuficiencia mitral minima.
- 4) Hipertensión pulmonar moderada.
- 5) Hipertensión arterial.

Aunque a la vista de todos los datos exploratorios, existia la duda de si se trataba de una pericarditis constrictiva o de una miocardiopatía restrictiva, se decidió explorar esta duda mediante la toracotomía. En el acto operatorio el pericardio resulto de apariencia normal, aunque no se tomo muestra biopsica del mismo.

Con el resultado de la toracotomía el diagnostico de este paciente fue de miocardiopatía restrictiva. A la vista de ello se sometio al paciente a diversas pruebas diagnosticas para excluir las diversas enfermedades sistemicas que puedan acompañarse a esta variedad de miocardiopatía (que seran analizadas a continuación), resultando todas ellas negativas. Todo ello le daba el caracter de idiopatica a esta miocardiopatía restrictiva.

A lo largo de unos 8 a 12 meses el paciente se fue progresivamente deteriorando. La hipertensión se hizo muy difícil de controlar, la ascitis era extraordinariamente aparente (sin edemas maleolares) y el paciente, pese a ello, permanecía sin signos clínicos ni síntomas de insuficiencia ventricular izquierda.

En varias ocasiones se le planteo la nefrectomia (para control de su hipertensión) pero el paciente rehusó.

Meses mas tarde el paciente falleció y se le practicó la autopsia.

Breve descripción de los hallazgos necropsícos.-

A continuación nos referimos unicamente a los hallazgos mas significativos de este caso.

Examen macroscópico.-

Destaca la presencia de ascitis, obteniéndose de la cavidad peritoneal 25 l. de líquido color pajizo.

Corazón.-

El corazón tenía un peso de 500 grs. El pericardio carecía de derrame y era de aspecto normal. El epicardio era liso; el miocardio tenía una consistencia firme, sobre todo en el tabique y pared libre ventricular izquierda y era de color rojizo (Fig. IV-15). El endocardio era liso y translucido. Existía discreta hipertrofia del ventrículo derecho (0.4 cms) y del ventrículo izquierdo (1.5 cms) (Fig. IV-16). Las arterias coronarias eran viables, con algunas placas aisladas de ateromatosis a nivel de troncos principales izquierdo y derecho. Las valvas eran delgadas, flexibles y competentes. Los orificios coronarios eran normales en posición y permeables. Los grandes vasos no mostraban anormalidades.

Higado.-

Peso 1.350 grs. Al corte su apariencia era normal, aunque con mayor consistencia de la normal. El color era rojo claro con rasgos de moderada congestión hepática.

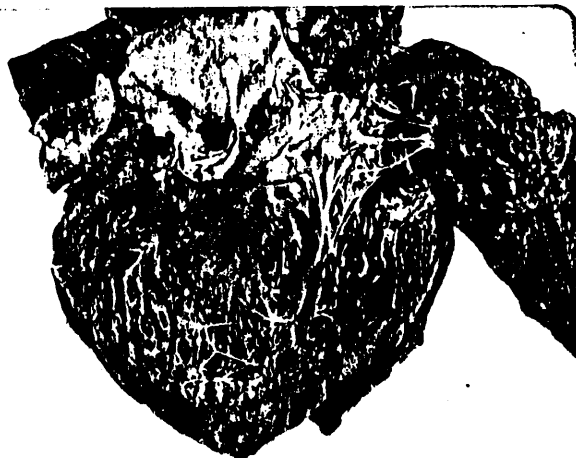


Fig. IV-15.- Corazón mostrando el ventrículo izquierdo.



Fig. IV-16.- Corte de la pared libre del ventrículo izquierdo mostrando su grosor.

Pulmones.-

El pulmón derecho pesaba 350 grs. y el izquierdo 500 grs. El pulmón derecho presentaba edema color rosado en el lobulo superior, y atelectasia en el lobulo medio e inferior. El pulmón izquierdo presentaba abundante liquido color rosado a la expresión. Las arterias pulmonares no presentaban aparentemente trombos.

Riñones.-

Aparecían muy disminuidos de tamaño. El derecho pesaba 40 grs. y el izquierdo 65 grs. La superficie era granular y al corte se observaba total desestructuración de la morfología habitual con areas de infarto en riñón izquierdo y numerosas cicatrices en el derecho. Existían trombos en ambas arterias renales.

Examen microscópico.-

Corazón.-

El pericardio era normal, con ocasionales depositos de fibrina y células linfocitarias. A nivel de la pared de aurícula y ventrículo derecho se observan areas de esclerosis difusa mas intensas a nivel subendocardico y con tendencia a la disposición perivascular (Fig.IV-17). Las fibras miocárdicas estan separadas focalmente por tejido conectivo laxo. A nivel endocardico se observan areas de leve engrosamiento por

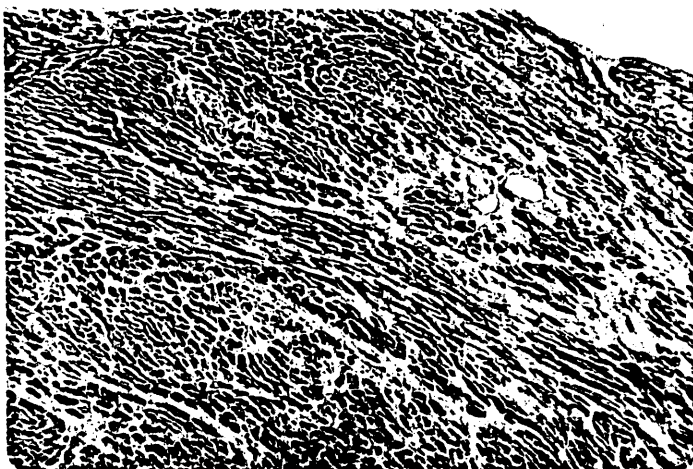


Fig. IV-17.- Imagen microscópica de la pared del ventrículo derecho, donde se observan áreas de esclerosis difusa (en blanco).

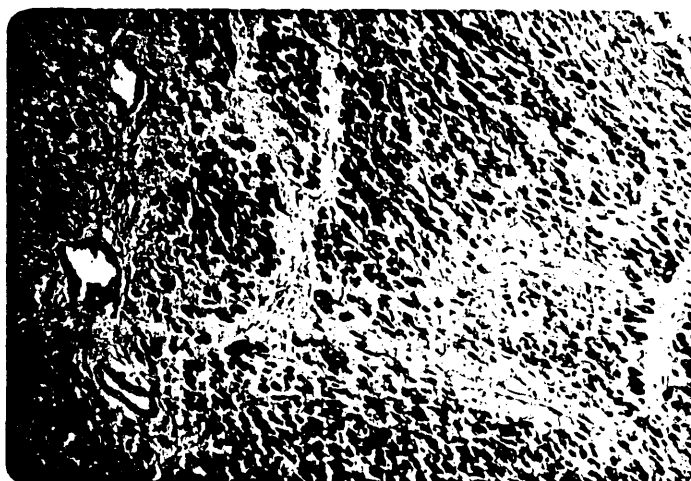


Fig. IV-18.- Fibrosis focal a nivel endocárdico de ventrículo derecho. Tinción de Masson.

fibrosis focal, sobre todo a nivel alto de ventrículo derecho y musculos papilares (Fig. IV-18). El miocardio del ventrículo izquierdo muestra una miocardiosclerosis difusa, de predominio perivascular, ocasionalmente englobando haces de fibras. El endocardio a nivel de aurícula y ventrículo izquierdo muestra discreto engrosamiento por tejido conectivo y fibrina. Las paredes de las arterias coronarias muestran discreto engrosamiento de la íntima por fibrosis y pequeños focos de calcificación con material lipídico ocasional.

Diagnostico anatomopatologico: Esclerosis miocardica difusa, de predominio subendocardico, mas destacable a nivel del ventriculo izquierdo. Moderada arterioesclerosis coronaria. Leve esclerosis valvular de predominio mitral.

Riñones.-

Se observa en ambos abundantes y prominentes cicatrices fibrosas a nivel cortical, esclerosis glomerular, fibrosis intersticial y atrofia tubular. (Fig. IV-19). Los vasos a todos los niveles presentan la pared engrosada, con fibrosis concentrica de la íntima y dehiscencia de la elastica interna en los vasos arteriales. Existía un area amplia de infarto antiguo en polo renal inferior izquierdo. Trombosis de ambas arterias renales.



Fig. IV-19.- Glomerulos esclerosados.- Tinción de Masson.

Sobre la miocardiopatía restrictiva.-

La miocardiopatía restrictiva es muy rara en los países europeos(312). La esencia fisiopatológica de esta variedad de miocardiopatía estriba en la anormal función diastólica. Las paredes ventriculares están rígidas e impiden el normal llenado ventricular. La función contractil, sin embargo, está conservada o solo levemente disminuida. Por ello es por lo que hemodinámicamente es tan similar a la pericarditis constrictiva (313).

Las causas más frecuentes de esta variedad de miocardiopatía son:

- 1) Idiopática.
- 2) Amiloidosis.
- 3) Síndrome hipereosinofílico.
- 4) Otras:- Hemocromatosis
 - Infiltración neoplásica.
 - Enfermedades de depósito de glucógeno, etc.

Los datos hemodinámicos de esta miocardiopatía son superponibles a los de la pericarditis constrictiva (313) sin embargo existen algunas diferencias:

1).- Las presiones diastólicas aunque elevadas y con el patrón en "raíz cuadrada" en ambas enfermedades, en la miocardiopatía restrictiva las presiones de cavidades izquierdas suelen ser mas altas que en las derechas. Este dato se recoge en nuestro caso (Tabla IV-13).

2) La presión sistólica de la arteria pulmonar suele sobrepasar los 50 mmHg en la miocardiopatía restrictiva, siendo menor en la pericarditis constrictiva (314). Este hecho tambien aparecía en el presente caso.

3) La diferencia entre las presiones medias de PCP y aurícula derecha es mayor de 6 mmHg en la miocardiopatía restrictiva y menor de 6 mmHg en la pericarditis constrictiva (315). En el presente caso esta diferencia era exactamente de 6 mmHg (Tabla IV-13).

4) La relación presión sistólica pulmonar/presión media de aurícula derecha es mayor de 3.5 en la miocardiopatía restrictiva y menor de 3.5 en la pericarditis constrictiva (315). Tambien se cumplía este hecho en el presente caso.

Todas estas diferencias hemodinámicas son absolutas, habiendo muchos casos en los que a pesar del estudio hemodinámico se tiene que llegar a la toracotomía exploradora para establecer el diagnóstico diferencial entre las dos entidades (313).

Las manifestaciones clínicas no son específicas. La intolerancia al ejercicio y astenia, mas que disnea, suele ser característico por la imposibilidad de aumentar el volumen minuto ante el ejercicio, aunque naturalmente tambien pueden presentar disnea franca (312, 313).

Lo mas llamativo lo constituye la exploración física que se caracteriza por los signos que presentaba este paciente.

El pulso venoso esta elevado presentando frecuentemente aumento inspiratorio (signo de Kussmaul). Los galopes auricular, ventricular o ambos, son frecuentes, así como el soplo de insuficiencia mitral (312, 313, 316).

Un dato exploratorio sencillo pero de gran valor en el diagnostico diferencial entre la pericarditis constrictiva y la miocardiopatía restrictiva, es que en esta y no en la primera, se palpa facilmente el ventriculo izquierdo con mas o menos prominente onda A o de llenado (312, 313, 316). (Fig. IV-13).

El ECG y la Rx. de torax son en esta forma de miocardiopatía, bastante inespecíficos. La hipertrofia ventricular y la cardiomegalia suelen ser frecuentes. En cualquier caso el bajo voltaje del ECG y la posible calcificación pericárdica que pueden verse en la pericarditis constrictiva no aparecen en la miocardiopatía restrictiva (313).

La anatomía patológica de esta forma de miocardiopatía es variable. En las formas secundarias a enfermedades infiltrativas o síndromes eosinofílicos la histología muestra patrones característicos.

En la forma idiopática, como la del presente caso, la anatomía patológica solo presenta un ventrículo rígido con mayor o menor grado de engrosamiento endocárdico y fibrosis interfibrilar con valvulas indemnes (312, 317), es decir un patrón absolutamente inespecífico.

El presente caso ilustra que la miocardiopatía restrictiva puede acontecer en el seno de la insuficiencia renal terminal, hecho desconocido hasta la presente descripción. Ello tiene una serie de implicaciones conceptuales y prácticas.

Desde el punto de vista práctico, subraya una vez más las dificultades para establecer el diagnóstico diferencial entre la pericarditis constrictiva urémica y la miocardiopatía restrictiva.

La evolución hacia la constricción crónica de la pericarditis urémica se está descubriendo con creciente frecuencia a medida que los pacientes pasan más años en programas de hemodiálisis (318). Establecer el diagnóstico diferencial entre estas dos entidades es vital ya que la pericarditis constrictiva es una enfermedad de tratamiento quirúrgico y la miocardiopatía es una enfermedad médica de muy pobre terapéutica.

Desde el punto de vista conceptual tiene interés preguntarse si la miocardiopatía restrictiva de este paciente es idiopática o se puede considerar uremica.

Lo mas probable es que se trate de una forma idiopática de miocardiopatía restrictiva que accidentalmente se ha unido a una enfermedad renal. Esta hipótesis no puede probarse ni descartarse ya que tanto la miocardiopatía uremica como la miocardiopatía restrictiva idiopática, carecen de patrones histológicos específicos.

También podría contemplarse la posibilidad de que esta miocardiopatía restrictiva fuera uremica. Según Goodwin y Oakley (319, 320) las miocardiopatías son primitivas cuando no existe causa ni asociación conocidas. En nuestro caso la miocardiopatía va asociada a una enfermedad sistémica en la que esta descrita otra forma de miocardiopatía uremica, la variedad congestiva. También esta segunda interpretación es hipotética.

La serie de dudas conceptuales que presenta este caso no han podido ser correlacionadas con la experiencia de otros autores ya que no existe ningún caso similar descrito en la bibliografía. Probablemente la aparición de casos similares en la bibliografía podrá ayudar a comprender la naturaleza de esta asociación (accidental o no) entre la miocardiopatía restrictiva y la uremia.

est. 65

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES.-

- 1).- El motivo que movió a realizar esta Tesis fue la observación de que a pesar de existir el mismo grado de insuficiencia renal, anemia, fistula A-V, alteraciones bioquímicas, edad, etc., entre los enfermos dializados, existen sin embargo diferentes formas de comportamiento cardiológico ante las frecuentes sobrecargas hidrosalinas a que se someten estos pacientes por el abandono momentáneo de la dieta y/o el tratamiento medicamentoso.

Algunos enfermos, generalmente siempre los mismos, ante la sobrecarga reaccionan elevando desproporcionadamente su tensión arterial con o sin entrada en insuficiencia cardíaca. Otros sistemáticamente hacen edema agudo de pulmón sin hipertensión arterial. Algunos hacen derrame pericárdico y por último otros soportan la sobrecarga hidrosalina sin el más mínimo síntoma o signo cardiológico.

- 2).- La hipótesis de trabajo de la que partió esta Tesis fue que ante tal diferencia de comportamiento cardiológico debían existir distintos patrones anatomofuncionales del corazón de estos pacientes.

- 3).- A tal efecto se estudian ecocardiograficamente 60 pacientes con insuficiencia renal cronica en programa de hemodialisis. Los parametros ecocardiograficos de anatomia y función ventricular utilizados han sido expuestos en la sección de metodos.
- 4).- Segun los resultados obtenidos el corazón de estos enfermos puede adoptar 4 patrones ecocardiograficos fundamentales: CORAZON NORMAL, HIPERTROFICO, DILATADO y con DERRAME PERICARDICO.
- 5).- El Corazón Normal aparece en el 17.6% de los pacientes; es decir en un 82.4% de los enfermos en dialisis existe alguna alteración ecocardiografica.

En este grupo la incidencia de hipertensión es escasa y los episodios agudos de insuficiencia cardíaca u otras complicaciones cardiologicas son raros.

- 6).- El Corazón Hipertrofico es el más frecuente (33.3%) y se da preferentemente en enfermos hipertensos. La afectación cardíaca de estos pacientes es identica a la de los hipertensos no uremicos. Por ello se puede afirmar que la hipertrofia ventricular izquierda del enfermo dializado es una reacción compensadora similar a la de cualquier hipertenso y no esta relacionada con la uremia.

La entrada en insuficiencia cardíaca de estos enfermos se produce por un aumento notable de las resistencias periféricas y cursa con corazón nada o minimamente dilatado, con gran elevación de la tensión arterial y con función de bomba dentro de límites normales o levemente reducida. El tratamiento de estas situaciones se hará preferentemente con drogas vasodilatadoras y es posible que con ultrafiltraciones severas experimente subidas tensionales.

- 7).- El Corazón Dilatado se da en el 19.6% de los enfermos estudiados. En este grupo la incidencia de hipertensión arterial es baja, sin embargo presenta gran facilidad para la entrada en insuficiencia cardíaca y/o edema agudo de pulmón. Esto se produce ante mínimas sobrecargas de volumen y cursa con gran dilatación cardíaca, tensión arterial normal y fallo de bomba. El tratamiento de estas situaciones se hará básicamente con deplección de volumen.

En este comportamiento cardiológico influye no solo la dilatación sino también la ausencia de hipertrofia. Esta ausencia de hipertrofia pudiera estar relacionada con la uremia, como se ha expuesto en la sección de "Hipertrofia cardíaca". Esto nos lleva a catalogar de uremica a la miocardiopatía congestiva inexplicada, que aparece en dos enfermos (3% del total de enfermos estudiados) pertenecientes a este grupo de corazón dilatado. Esta incidencia de miocardiopatía uremica es similar a la referida por otros autores.

Así, los resultados de esta Tesis apoyan la existencia de una miocardiopatía urémica y confirman lo poco frecuente que es esta complicación.

- 8).- El Derrame Pericardico aparece en el 11.7% de los pacientes. La mayoría de estos enfermos eran asintomáticos, siendo el derrame un hallazgo exploratorio. Se destaca la eficacia e inocuidad de la ecocardiografía como método de diagnóstico de estos enfermos y la escasa utilidad de la clínica. Resalta la ausencia de otras alteraciones anatomofuncionales cardíacas en este grupo.

Así, creemos que se trata de un conjunto de enfermos en los que el pericardio es la única "expresión cardiológica" de su uremia.

- 9).- Existe un 5º grupo que es una variante del corazón hipertrofico con Hipertrofia Asimétrica del Septo interventricular (HAS) que constituye el 17.6%. La presencia de esta hipertrofia no puede atribuirse exclusivamente a la hipertensión arterial, ya que no todos los enfermos de este grupo son hipertensos. Por otra parte la incidencia de HAS en pacientes en hemodíalisis es mayor que en la población de hipertensos sin insuficiencia renal, lo que plantea la posibilidad de algún "factor Urémico" como determinante de su génesis.

- 10).- El estudiar ecocardiograficamente a los pacientes en hemodialisis y encuadrarlos en alguno de los grupos descritos en esta Tesis, no solo tiene interes academico.

Mediante tal clasificación se puede prevenir, dentro de las limitaciones de la medicina, la predisposición de cada grupo a sufrir edema agudo de pulmón y que patron fisiopatológico determina dicho cuadro.

- 11).- De ello puede determinarse que tipo de cuidados y terapia deben de usarse en cada paciente.

Asi el Corazón Normal no requiere generalmente ninguna pauta especifica, salvo el habitual cuidado del enfermo en diálisis. El tratamiento y la prevención del Derrama Pericardico, se hace ajustando la frecuencia e intensidad del tratamiento dialítico. El Corazón Hipertrofico requiere esmerada vigilancia de la tensión arterial y un tratamiento antihipertensivo adecuado. El Corazón Dilatado precisa de una estrecha vigilancia del peso y balance hidrosalino, ademas de la administración de disminuidores de la precarga, (no de digital), que tienden a reducir el volumen cardiaco y asi disminuir la incidencia de Insuficiencia cardiaca.

Finalmente se describe un caso de miocardiopatía restrictiva, comprobada por estudio hemodinámico autopsico. Descartadas otras causas sistémicas de esta miocardiopatía, se apunta la posibilidad de su etiología urémica. De esta forma existiría una nueva forma de miocardiopatía urémica, además de la forma congestiva descrita clásicamente.

Según nuestro conocimiento este es el 1º caso de miocardiopatía restrictiva descrito en un enfermo en diálisis.

292

REFERENCIAS

- 1.-ABEL J.J., ROWNTREE L.G., TURNER B.B.-
On the removal of diffusible substances from the circulating blood of living animals by dialysis.
J. Pharmacol. Exp. Therapeutics 5; 275. 1914.
- 2.- KOLFF W.J. AND VAN NOORDWIZK K.J.-
The artificial kidney.-
(Kampan, Holland: Kok J.H.)1946.
- 3.- KOLFF W.J., BERK H.I.J.-
Artificial kidney: dialyzer with great area.
Acta Med. Scand. 117: 121-134. 1944.
- 4.- ALWALL N., NORVILT L., STEINS A.M.-
An artificial kidney: clinical experiences of dialytic treatment of uremia.
Acta Med. Scand. 132; 587. 1948.
- 5.- QUINTON W., DILLARD D., SCRIBNER B.H.-
Canulation of blood vessels for prolonged hemodialysis.
Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs. 6;104-109. 1960.
- 6.- CIMINO J.E., BRESCIA M.J.-
Simple venipuncture for hemodialysis.-
New Engl. J. of Med. 267; 608. 1962.

- 7.- SHALDON S., SILVA H., POMEROY J., RAE A.I., ROSEN S.M.-
Percutaneous femoral venous catheterization and reusable dialysers in the treatment of acute renal failure.
Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs 10;133-135. 1964.
- 8.- BRESCIA M.J., CIMINO J.E., APPEL K., HURWICH B.J.-
Chronic hemodialysis using venipuncture and surgically created arterio-venous fistula.
New Engl. J. Med. 275; 1089-1092. 1966.
- 9.- QUINTON W.E., DILLARD D.H., COLE J.J., SCRIBNER B.H.-
Eight months experience with silastic teflon bypass cannulas.
Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs. 8; 236. 1962.
- 10.- WING A.J., CURTIS J.R., DE WARDENNER H.E.-
Reduction of clotting in Scribner shunts by long-term anticoagulation.
Br. Med. J. 3;143. 1967.
- 11.- HARKER L.A., SLICHTER S.J.-
Plateled and fibrinogen consumption in man.
New Engl. J. Med. 287;999. 1972.

- 12.- KAEGI A., PINEO G.F., SCHIMIZN A., TRIVADI H., HIRSH J., GANT M.-
Arteriovenous shunt thrombosis: prevention by sulfinpyrazone.
New Engl. J. Med. 290;304. 1974.
- 13.-RALSTON A.J., HARLOW G.R., JONES D.M., DAVIS P.-
Infections of Scribner and Brescia arteriovenous shunts.
Br. Med. J. 3;408. 1971.
- 14.- FIRLIT C.F., CANNING J.R., CROSS R.R.-
Cause of occlusion of arteriovenous cannulas.
Surg. Gynecol. Obstet. 135; 556. 1972.
- 15.- KOPP K.R., GUTCH C.F., KOLFF W.J.-
Single needle dialysis.
Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs. 18; 75. 1972.
- 16.- HAIMOV M., BURROWS L., CASEY J.D., SCHUPAK E.-
Problems of vascular access for hemodialysis, experience with 214 patients.
Proc. Europ. Dialysis Transpl. Assoc. 9; 173. 1972.
- 17.- BUSSELL J.A., ABBOTT J.A., LIM R.C.-
A radial steal syndrome with arteriovenous fistula for hemodialysis.
Ann. Intern. Med. 75; 387. 1971.

- 18.- LEONARD A., REIF L., COMPTON C.M., WATHEN R., RATAZZI T., SHAPIRO F.L.-
Experience with endocarditis in a large kidney disease program.
Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs. 19; 295. 1973.
- 19.- THOMAS G.I.-
Large vessel appliqué arteriovenous shunt for hemodialysis. A new concept.
Am. J. Surg. 120; 244. 1970.
- 20.- GUIRRADET R.E., HACKETT R.E., GOODWIN N.J., FRIEDMAN E.A.-
Thirteen months experience with the saphenous vein graft arteriovenous
fistula for maintenance hemodialysis.
Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs. 16; 285. 1970.
- 21.- RICHIE R.E., JOHNSON H.K., WALKER P., GIM E.-
Creation of an arteriovenous fistula utilizing a modified bovine artery
graft: clinical experience in fourteen patients.
Proc. Dialysis. Transpl. Forum. 2; 86. 1972.
- 22.- BEEMER R.K., HAYES J.F.-
Hemodialysis using a mandrial-grown graft.
Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs 19; 43. 1973.

23.- ROSENGERG N.-

The bovine arterial graft and its several applications.

Surg. Gynec. Obstet. 142; 104. 1976.

24.- BARKER L.D., JOHNSON J.M., GOLDFARB D.-

Expanded polytetrafluoroethylene (PTFE) subcutaneous arteriovenous conduit.

An improved vascular access for chronic hemodialysis.

Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs. 22; 382. 1976.

25.- ALWALL N.-

On the artificial kidney. Dialyser-ultrafiltrator intended for rabbit.

Constructional details. Effectiveness.

Acta Med. Scand. Suppl. 229; 22. 1949.

26.- SKEGGS L.T., LEONARDS J.R., KAHN J.R.-

Removal of fluid from normal and edematous dogs by continuous ultrafiltration of blood.

Lab. Invest. 1; 448. 1952.

27.- ASABA H., BERGSTROM J., FURST P., LINDH K., MION C., ONLES R., SHALDON J.-

Sequential ultrafiltration and diffusion as alternative to conventional hemodialysis.

Proc. Clin. Dialysis Transplant Forum 6; 129. 1976.

- 28.- HENDERSON L., BESARAB A., MICHAEL S.A., BHEWLE L.W.-
Blood purification by ultrafiltration and fluid replacement(diafiltration).
Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs. 12; 216. 1971.
- 29.- FUCHS C., DOHT B., DORN D., McINTOSH C., RITTER D., SCHALER F.-
Parathyroid hormone, calcium and phosphate balance in hemofiltration.
J. Dialysis 1; 631. 1977.
- 30.- HENDERSON L., COLTON C.K., FORD C.-
Kinetics of hemodiafiltration II. Clinical. Characterization of a new blood
cleanising modality.
J. Lab. Clin. Med. 85; 372. 1975 a.
- 31.- KRAMER P., MATTHAE D., ARNOLD R., EBERT P., KOBBERLING D., McINTOSH C.-
Changes of plasma concentrations and elimination of various hormones by
hemofiltration.
Proc. Europ. Dialysis Transplant Ass. 14; 144. 1977 a.
- 32.- WING A.J., MAGOWAN M.-
The renal unit. Ed. the Macmillan Press. Ltd. Londo. 1975.
- 33.- FRUNK-BRENTANO J.L., MAN N.K., SAUSSE A.-
Les facteurs d'efficacité de l'hémodialyse.
Le Nouvelle Press. Medical. 15; 3. 1974.

- 34.- LINDHOLM T., GULSBERG C.-
A new high efficiency dialyser.
Scandinavian Journal of Urology and Nephrology Suppl. 21. 1973.
- 35.- BOLS R., SCHIDERMAN J.R., MAYER R.M., BUSELMEIER T.J.-
Effects and complications of high efficiency dialysers.
Nephron 15; 151. 1975.
- 36.- TEEHAN B.P., SCHLEIFER CH.R., SMITH L.J.-
Large surface area dialysis.
Dialysis and Transplantation. Oct/Nov. 1975.
- 37.- MERRILL J.P., HAMPERS C.L.-
Uremia.
Grune and Stratton. New York. 1971.
- 38.- BURTON B.T., KRUEGER K.K., BRYAN J.A.-
National registry of long-term dialysis patients.
J.A.M.A. 218; 718. 1971.
- 39.- FEIGENBAUM H.-
Echocardiography.
Ed. Lea & Febiger. 1976.

40.- CHANG S.-

M-Mode Echocardiographic techniques and pattern recognition.
Editorial Lea & Febiger. 1976.

41.- HOROWITZ M.S., SCHULTZ C.S. y cols.-

Sensitivity and specificity of echocardiographic Diagnosis of pericardial effusions.
Circulation 50; 239. 1974.

42.- NENRY W.L., CLARK C.E., EPSTEIN S.E.-

Asymetrical septal hypertrophy. Echocardiographic identification of the pathognomonic anatomic abnormality of IHSS.
Circulation 47; 225. 1973.

43.- TEICHOLZT L.E., KREULEM T.H. y colbs.-

Problems in echocardiographic volume determinations; Echo-angiocardio-graphic correlations.
Circulation 45 y 46 (Suppl) 11-75. 1972.

44.- STACK R.S., LEE C.C. y colbs.-

Left ventricular performance in coronary artery disease evaluated with systolic time intervals and echocardiography.
Am. J. Cardiol. 37; 331. 1976.

- 45.- FALNER J.M., SCHLANT R.C.-
Echocardiography. A teaching Atlas.
Ed. Brure and Stratton, 1976.
- 46.- McFARLAND T.M., ALAM M. y cols.-
Echocardiography diagnosis of left ventricular hypertrophy.
Circulation 57; 1140. 1978.
- 47.- QUINONES M.A., MOKOTOFF D. y cols.-
Noninvasive quantification of left ventricular wall stress.
Am. J. Cardiol. 45; 782. 1980.
- 48.- KERBER R.E., MARTINS J.B., MARCUS M.L.-
Effect of acute ischemia, nitroglycerin and nitroprusside on regional myocardic thikney, stress and perfussion. Experimental echocardiographic studies.
Circulation 60; 121. 1979.
- 49.- STEFADOUROS M.A., DOUGHERTY M.J. y cols.-
Determination of systemic vascular resistance by noninvansive technique.
Circulation 47; 101. 1973.

50.- STEFADOUROS M.A., GROSSMAN W. y cols.-

The effect of isometric exercise on the left ventricular volume in normal mal.

Circulation 49; 1185. 1974.

51.- JACOBS C., BRUNNER F.P., CHANTLER C. y cols.-

Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe.

VII, 1976. Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc. 14; 3. 1977.

52.- LINDNER A., CHARRA B., CHERRARD D. y cols.-

Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis.

N. Engl. J. Med. 290; 697. 1974.

53.- GORDON T., KANNEI W.B.-

Premature mortality from coronary artery disease: The Framingham Study.

J.A.M.A. 215; 1617. 1971.

54.- LAZARUS J.M., LOWRIE E.G., HAMPERS C.L., y cols.-

Cardiovascular disease in uremic patients on hemodialysis.

Kidney Int. 7(Suppl 2): S 167. 1975.

55.- DRUEKE T. LE PAILLEUR C., JUNGERS P.-

Cardiomyopathie et pericardite urémiques.

Actualités Nephrologiques. Hospital Necker. 1979.

56.- COMTY C.M., SHAPIRO F.L.-

Cardiac complications of regular dialysis treatment. In: Replacement of renal function by dialysis. Ed. by W. Drukker, F.M. Parsons, J.F. Maher. 1979.

57.- SCHARK S., WEXLER J. et al.-

Cardiovascular disease in patients on chronic hemodialysis therapy. Prog. Cardiovasc. Dis. 22; 343. 1980.

58.- EUM KIM K., ONESTI G., SWARTZ C.D.-

Hemodynamics of hypertension in uremia. Kidney Int. S155-162. 1975.

59.- BRAUNWALD E., ROSS J.-

Editorial. The left ventricular endiastolic pressure. Am. J. Cardiol. 34; 147. 1963.

60.- FROHLICH E.D., KOZUL V.J. et al.-

Physiological comparison of labile and essential hypertension. Circ. Res. 26-27 (Suppl 1) 155-63. 1970.

61.- FROHLICH E.D., TARAZI R.C., DUSTAN N.P.-

Clinical- physiological correlation in the development of hypertensive heart disease. Circulation 44; 446. 1971.

62.- IBRAHIM H.M., TARAZI R.C. et al.-

Hyperkinetic heart in severe hypertension; a separate clinical hemodynamic entity.

Am. J. Cardiol. 35: 667. 1975.

63.- MASON D.T.-

Regulation of Cardiac Performance in clinical heart disease. In Congestive Heart failure. Mechanism, evaluation and treatment.

Ed. por Mason D.T., pg. 111. Editorail Yorke Medical Booky. 1976.

64.- WEISSLER A.M., HARRIS W.S., SCHOENFELD C.S.-

Bedside technique for the evaluation of ventricular function in man.

Am. J. Cardiol. 23; 577. 1969.

65.- ANTANI J.A., WAYNE H.H., KUZMAN W.J.-

Ejection phase indexes by invasive and noninvasive methods: An apexcardiographic, echocardiographic and ventriculographic correlative study.

Am. J. Cardiol. 43; 239. 1979.

66.- MASON S.J., FORTUIN N.J.-

The use of echocardiography for qualitative evaluation of left ventricular function.

Prog. Cardiovasc. Dis. 21; 119. 1978.

67.- YUSTE P., ASIN CARDIEL E.-

Ecocardiografía. Nuevas técnicas.

Editorial Normal. Madrid 1979.

68.- BODENHEIMER M.M., BAUKA V.S., HELFANT R.H.-

Nuclear cardiology I.- Radionuclide Angiographic assessment of left ventricular contraction.

Am. J. Cardiol. 45; 661. 1980.

69.- BURKE J.F., FRANCOS G.C., MOORE L.L.-

Accelerated atherosclerosis in chronic dialysis patients, another look.

Nephron 21; 181-185. 1978.

70.- BAILEY G.L., HAMPERS C.L., MERRILL J.P.-

Reversible cardiomyopathy in uremia.

Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs. 13; 263-270. 1967.

71.- JOHN ROSS.-

Adaptations of the left ventricular to chronic volume overload.

Circ. Reser. Suppl 11, vol. 35,nº 2. 1974.

- 72.- McCULLAGH W.H., COVELL J.W., ROSS J.-

Left ventricular dilatation and diastolic compliance during chronic volume overloading.

Circulation 45; 775-784. 1969.

- 73.- KARLINER J.S., GOULT J.H., ECKBERG D.L., et al.-

Mean velocity of fiber shortening: simplified measure of left ventricular myocardial contractility.

Circulation 44: 323-333. 1971.

- 74.- ROSS J.R., SOBEL B.E.-

Regulation of cardiac contraction.

Ann. Rev. Physiol. 34; 47-90. 1972.

- 75.- ROSS J.R.Jr., McCULLAGH W.H.-

Nature of enhanced performance of the dilated left ventricle in the dog during chronic volume overloading.

Circ. Reser. 30; 549-556. 1972.

- 76.- GAULT J.H., COVELL J.W., BRAUNWALD E., ROSS J.Jr.-

Left ventricular performance following correction of free aortic regurgitation.

Circulation 42; 773-780. 1970.

- 77.- ROSS J.Jr., SOMENBLICK E.H., TAYLAR R.R., COVELL J.V.-

Diastolic geometry and sarcomere lengths in the chronically dilated canine left ventricle.

Circ. Reser. 28; 49-61. 1971.

- 78.- SPOTNITZ B.A., SONNEN BLICK E.H., SPIRO D.-

Relation of ultrastructure to function in the intact heart; sarcomere structure relative to pressure-volume curves of intact left ventricle of dog and cat.

Circ. Reser. 18; 49-66. 1966.

- 79.- GOODWIN J.F.-

Cardiac hypertrophy and cardiomyopathy: summary, perspectives, future directions.

Circ. Reser. Suppl 11. vol. 35. 1974.

- 80.- GOODWIN J.F.-

The congestive and hypertrophic cardiomyopathies: a decade of study. Lancet 1; 733. 1970.

- 81.- OLSON R.E.-

The contractile function of heart muscle.

Am. J. Med. 30; 692. 1961.

82.- OAKLEY C.-

Ventricular hypertrophy in cardiomyopathy.

Br. Heart J. 33(Suppl): 179. 1971.

83.- ROZANOVA L.Z., MEERSON F.Z.-

The myocardium in hyperfunction, hypertrophy and heart failure. American Heart Ass. Monograph 26.

Circ. Reser. 24 y 25(Suppl) 11: 35. 1969.

84.- ZUHLKE V., DE ROCHEMONT W.duM., GUBDJARCARON S., BING R.J.-

Inhibition of protein synthesis in cardiac hypertrophy and its relation to myocardial failure.

Circ. Reser. 18: 558-572. 1966.

85.- REGEN T.J.-

Ethyl alcohol and the heart.

Circulation 44; 957. 1971.

86.- TOBIN J.R., DRISCOLL J.F., LIN M.T.-

Primary miocardial disease and alcoholism. The clinical manifestation and causes of the disease in a selected population of patients studied for 3 or more years.

Circulation 37: 754. 1967.

87.- MCINTYRE N., STANLEY N.N.-

Cardiac beri-beri: two modes of presentation.

Br. Med. J. 3; 567. 1971.

88.- INGLE D.J.-

Some studies on the role of the adrenal cortex in organic metabolism

Ann. N.Y. Acad. Sci. 50; 576. 1949.

89.- ENGEL F.L.-

Consideration of the roles of the adrenal cortex and stress in the -
regulation of protein metabolism.

Recent Progr. Hormone Res. 6; 227. 1951.

90.- BAJUSZ E.-(Ed).-

Experimental "metabolic" cardiomyopathies and their relationship to
human heart diseases.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 156; (pt IV); 285. 1969.

91.- GORDON A.L., INCHIOSA M.A.Jr. LEHR D.-

Isoproterenol-induced cardiomegaly; assessment of myocardial protein
content, actomyosin ATPase and heart rate.

J. Molec. Cell. Cardiol. 4; 543. 1972.

92.- SANDLER G., WILSON G.M.-

Production of cardiac hypertrophy by tiroxins in the rat.

Quart. J. Exp. Physiol. 41; 282. 1959.

93.- COHEN J., AROESTY J.M., ROSENFELD M.G.-

Determinants of tiroxine - induced cardiac hypertrophy in mice.

Circ. Reser. 18: 388. 1966.

94.- SKELTON C.L., PRINDLE K.H., EPSTEIN S.E.-

Regresion of cardiac hypertrophy induced by chronic hyperthyroidism.

Circulation 45 y 46 (Suppl 11); 46. 1972

95.- BEZNAK M.-

Hormonal influences in the regulation of cardiac performance,

Circ. Reser. 14 y 15(Suppl) 11-141. 1964.

96.- GOLDBERG A.L.-

Relationship between hormones and muscular work in determining muscle size. In cardiac hypertrophy, edited by N.R. Alpert. New York.

Academic Press.1971.

97.- LIPANA J.G., FANBURG B.L.-

Heart growth in response to aortic constriction in the hypophysectomized rats.

Am. J. Physiol. 218; 641. 1970.

98.- BEZNAK M.-

Cardiovascular effects of thyroxine rats.

Circ. Reser. 12; 333. 1963.

99.- DEMAKIS J.G., REHINTOOLA S.H.-

Peripartum cardiomyopathy.

Circulation 44; 964. 1971.

100.- BROCKINGTON I.F.-

Postpartum hypertensive heart failure.-

Am. J. Cardiol. 27: 650. 1971.

- 101.- DRUEKE T., LE PAILLEUR P., JUNGERS.-
Cardiomyopathie et pericardite uremique.-
Actualites Nephrologiques , p. 38-65. 1979.
- 102.- FRANCESCO DEL GRECO, NORMON M., SIMON J. ROGUSKE, WOLKER C.-
Hemodynamic studies in chronic uremia.
Circulation vol. 40. 1979.
- 103.- ACQUALETTA H., PEREZ ROJAS M., BURGER B., GUINAND-BALDO A.-
Left ventricular function in terminal uremia. A hemodynamic and echocardiographic study.
Nephron 22; 160-174. 1978.
- 104.- LEVIS B.S., MILNA B., GOLDBERG B.-
Left ventricular function in chronic renal failure.
British Heart J. 38; 1229-1239. 1976.
- 105.- DRUEKE T., LE PAILLEUR C., MEILHAC B. et al.-
Congestive cardiomyopathy in uremic patients on long-term hemodialysis.
Brit. Med. J. 1; 350-353. 1977.

106.- RAAB W.-

Cardiotoxic substances in the blood and heart muscle in uremia.

J. Lab. Clin. Med. 29; 715. 1978.

107.- GOULEY B.A.-

The myocardial degeneration associated with uremia in advanced hypertensive disease and chronic glomerular nephritis.

Am. J. Med. Sci. 200; 39. 1940.

108.- DONGRADI G., FAUDLER J.P.-

Cardiomyopathie de l'hémodialysé ou cardiomyopathie urémique?.

Nouv. Presse. Med. 6; 2035. 1977.

109.- GUERON J., BERLYNE G.M., NORD E., ARI J.B.-

The case against the existence of a specific uremic myocardiopathy.

Nephron 15; 2. 1975.

110.- PROSER D., PARSONS V.-

The case for a specific uremic myocardiopathy.

Nephron 15; 4. 1975.

111.- PANPARGKUL S., SCHEUER J.-

Effect of uremic upon the performance of the rat heart.

Cardiovasc. Res. 6; 700. 1972.

112.- SCHEUER J., STEZOSKI S.W.-

The effect of uremic compounds on cardiac function and metabolism.

Journal of Moll. and Cell Card. 5; 287-300. 1973.

113.- KERSTING F., BRASS H., HEINTZ R.-

Uremic cardiomyopathy: studies on cardiac function in the guinea pig.

Clin. Nephrol. vol. 10, n° 3 (p 109-112). 1978.

114.- KOCH-WESER J.-

Am. J. Physiol. 204; 957. 1963.

115.- SCHMIDT E., WILKAS B., HOLLAND W.C.-

Journal of Moll. and Cell. Card. 4; 113. 1972.

116.- SINUS B.A.-

Conducting system of the heart in Kwashiorkor.

Br. Heart. J. 34; 828-829. 1972.

117.- SMYTHE P.M., SEVANEPOEL A., CAMPBELL J.A.H.-

The heart in Kwashiorkor.

Br. Med. J. 1; 67. 1962.

118.- GOTLOIB L., SERVADIO C.-

A possible case of beri-beri heart failure in a chronic hemodialyzed patient.

Nephron 14;239-298. 1975.

- 119.- ABEL R.M., GRIMER J.B., ALONSO D., GAY W.A.-
Adverse hemodynamic and ultrastructural changes in dog hearts subjected to protein calorie malnutrition.
Am. Heart. J. vol. 97; 6. 1979.
- 120.- GARNETT E.S., BARNARD D.L., FORD J., GOODBODY R.A., WOODHOUSE M.S.-
Gross fragmentation of cardiac myofibrils after therapeutic starvation for obesity.
Lancet 1; 914. 1969.
- 121.- ALLEYNE G.A., HALLIDAY D., WATERLOW M.C.-
Chemical composition of organs of children who died from malnutrition.
Br. J. Nutr. 23; 783. 1969.
- 122.- BOHMER T., BERGREN H.-
Carnitine deficiency induced during intermittent hemodialysis for renal failure.
Lancet vol. 1, p. 126. 1978.
- 123.- BOUGNERES P.F., LACOMR B. et al.-
Hypolipaeic effect of carnitine in uremic patients.
Lancet 8131. vol. 1. 1979.

- 124.- TERMAN D.S., ALFREY A.C., HAMMOND W.S., y cols.-

Cardiac calcification in uremia a clinical biochemical and pathologic study.

Am. J. Med. 50; 744-755. 1971.

- 125.- TESTELLI M.R., PILZ C.G.-

Massive calcification of the myocardium: a report of two cases, one associated with nephrocalcinosis.

Am. J. Cardiol. 14; 407-414. 1964.

- 126.- BUJA L.M., LEVITSKY S., FERRANS V.J. y cols-

Acute and chronic effects of normothermic anoxia on canine hearts: light and electron microscopic evaluation. In Cardiovascular Surgery 1970.

Ed. E.B. Mahoney. American Heart Assn. Monograph 34. Supplements to Circulation 43 and 44; 144-150. 1971.

- 127.- MASRY S.G., GOLDSTEIN D.A.-

Role of parathyroid hormone in uremic toxicity.

Kidney Int. (In press).

- 128.- AVRAM M.M., ALEXIS H., ROHMAN M.-

Decreased transfusional requirement following parathyroidectomy in long-term hemodialysis.

Proc. Am. Soc. Nephrol. 5; 5. 1971.

129.- STANBURY S.W., LUMB G.A.-

Parathyroid function in chronic renal failure: a statistical survey
of the plasma biochemistry in azotemic renal osteodystrophy.
Q.J.Med. 35; 1-23. 1966.

130.- KATZ A.D., KAPLAN L.-

Parathyroidectomy for hyperplasia in renal disease.
Arch. Surg. 107; 51-55. 1973.

131.- SINGLE F.R., SEGRE G.V., HABENER J.F.-

Peripheral metabolism of parathyroid hormone.
Clin. Res. 21; 255. 1973.

132.- MASRY G.M.-

Is parathyroid hormone a uremic toxin ?
Nephron 19; 125-130. 1977.

133.- ARIEFF A.I., MASRY S.G.-

Calcium metabolism of brain in acute renal failure: effects of uremia,
hemodialysis and parathyroid hormone.
J. Clin. Invest. 53; 387-392. 1974.

134.- MASRY S.G., POPOVTZER M.M., COBURN J.W.-

Intractable pruritus as a manifestation of secondary hyperparathyroidism
in uremia: disappearance of itching after subtotal parathyroidectomy.
N. Engl. J. Med. 279; 697-700. 1968.

- 135.- BAILEY G.L., GRIFFITHS J.L., MOCALIN A.J.-
A vascular necrosis of the femoral head in patients on chronic hemodialysis.
Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 18; 401-404. 1972.
- 136.- LANTIN M.-
Kidneys parathyroid and lipemia.
Lab. Invest. 14;1691-1698. 1965.
- 137.- BETTER O.S., SHASHA S.H., WINDVER I.-
Improvement in the anemia of hemodialysis patients following parathyroidectomy (PTX).
Proc. Am. Soc. Nephrol. 9; 1. 1976.
- 138.- DRUEKE T., FLEURY J., CRONIER J. et al.-
Effect of parathyroidectomy on left ventricular function in hemodialysis patients.
Lancet 8160 1. 1980.
- 139.- MASRY S.G., COBURN J.W.-
Divalent ion metabolism and renal osteodystrophy. In: Masry S.G., Sellers A.L. eds. "Clinical aspects of uremia and dialysis". Springfield, Illinois; Charles C. Thomas. 1976. 304-87.

- 140.- GUISADO R., ARIEFF A.I., MASRY S.G.-
Muscle water and electrolytes in uremia and effects of hemodialysis.
J. Lab. Clin. Med. 80; 322-331. 1977.
- 141.- KATZ A.M.-
Congestive heart failure. Role of altered myocardial cellular control.
New Engl. J. Med. 293; 1184. 1975.
- 142.- OAKLEY C.-
Ventricular hypertrophy in cardiomyopathy.
Br. Heart J. 33(suppl) 179. 1971.
- 143.- FODOR J., MIELL W.E., STANDARA K.L.-
Myocardial disease in a rural population in Jamaica.
Bull WHO 31; 321. 1964.
- 144.- NEFF M.S., KIM K.E. et al.-
Hemodynamics of uremic anemia.
Circulation vol. XLIII. Junio 1971.
- 145.- GOSS J.E., ALFREY A.C. et al.-
Hemodynamic changes during hemodialysis.
Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 13; 68-74. 1967.

146.- MOSTERT J.W., EVERS J.L. et al.-

The hemodynamic response to chronic renal failure as studied in the azotemic state.

Br. J. Anaesth 42; 397-411. 1970.

147.- DEL GRECO F., SIMON N.M., et al.-

Hemodynamic studies in chronic uremia.

Circulation 46; 456-464. 1972.

148.- ANTHONISEN P., HOLST E.-

Determination of cardiac output and other hemodynamic data in uremic patients using dye-dilution technique.

Scand. J. Clin. Lab. Invest. 12(nº 4); 481-488. 1960.

149.- PAYNE R.M., SODERBLOM R.E., LOBSTEIN P.-

Exercise induced hemodynamic effects on arteriovenous fistulae used for hemodialysis.

Kidney Int. 2; 344. 1972.

150.- NAVALES R., ALESSANDRO P., SILVIA L., DONATO L.-

Insulin metabolism in chronic uremia and in the anephric state; effect of the dialytic treatment.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 40; 79. 1973.

151.- WESTERVELT F.B. Jr.-

Insulin effect in uremia.

J. Lab. Clin. Med. 74; 79. 1969.

152.- ANDRES R., BALTZAN M.A., CODER G., ZEIRLER K.L.-

The effect of insulin on carbohydrate metabolism and on potassium in the forearm of man.

J. Clin. Invest. 41; 108. 1962.

153.- ALFREY A.C., SUSSMAN K.E., HOLMES J.H.-

Changes in glucose and insulin metabolism induced by dialysis in patients with chronic uremia.

Metabolism 16; 733. 1967.

154.- COHEN B.D.-

Abnormal carbohydrate metabolism in renal disease.-

Ann. Intern. Med. 57; 204-213. 1962.

155.- REAVEN G.M., STERN M.P.-

Role of insulin in endogenous hypertriglyceridemia.

J. Clin. Invest. 46; 1756. 1967.

- 156.- BAGDADE J.D., PORTE D.Jr., BIERMAN E.L.-
Hypertriglyceridemia: a metabolic consequence of chronic renal failure.
N. Engl. J. Med. 269; 181. 1968.
- 157.- MAKO M., BLOCK M., STARR J., NIELSEN E.-
A proinsulin in chronic renal and hepatic failure: a reflection of the
relative contribution of the liver and the kidney to its metabolism.
Clin. Res. 21; 631A. 1973.
- 158.- MURASE T., CATTRAN D.C., RUBENSTEIN B., STEINER G.-
Inhibition of lipoprotein-lipase by uremic plasma, a possible cause of
hypertriglyceridemia.
Metabolism 29; 1279. 1975.
- 159.- BAGDADE J.D., SHAFRIR E., WILSON D.-
Mechanism (S) of hyperlipidemia in chronic uremia.
Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 22; 42. 1976.
- 160.- BERGSTRON J., FURST P.-
Uremic middle molecules.
Clin. Nephrol. 5; 143. 1976.

- 161.- FELTS J.M., ZACHERLE B., STAPRANS I.-
Mechanism of hyperlipidemia in chronic renal failure.
Progr. 9th Am. Cntr. Conf. Artif. Kidney Progr. Niamdo Dhew publ n° (NIH)
77-1442, 1977.
- 162.- CHOI E.S.K., CHUNG T., MORRISON R., MAYERS C.-
Hypertriglyceridemia in hemodialysis patients during oral dromostanolona
therapy for anemia.
Am. J. Clin. Nutr. 27; 901. 1974.
- 163.- PEREZ GARCIA A., BRETO M. et al.-
The influence of several factor that intervene in hemodialysis on serum
levels of triglycerides and free fatty acids.
Clin. Nephrol. vol. 12, n° 1. 1979.
- 164.- GOODHUE W.W., DAVIS J.N., PORRO R.S.-
Ischemic myopathy in uremic hyperparathyroidism.
J.A.M.A. 221; 911-912. 1972.
- 165.- LEWIN K., TRAUTMAN L.-
Ischemic myocardial damage in chronic renal failure.
Br. Med. J. 4; 151-152. 1971.

- 166.- KIM H., KALKHOFF R.K., COSTRINI N.V.-
Plasma insulin disturbances in primary hyperparathyroidism.
J. Clin. Invest. 50; 2596-2605. 1971.
- 167.- LINDELL A., CARMENA R., COHEN S.-
Insulin hypersecretion in patients on chronic hemodialysis. Role of
parathyroids.
J. Clin. Endocrinol. 32; 653-658. 1971.
- 168.- CANTIN M.-
Kidney parathyroid and lipemia.
J. Lab. Invest. 14; 1691-1696. 1965.
- 169.- LAZARUS J.M., LOWRIS E.G.-
Cardiovascular disease in uremic patients on hemodialysis.
Kidney Inter. S167-S175. 1975.
- 170.- ROSS R., GLOMSET J.A.-
The pathogenesis of atherosclerosis.-
N. Engl. J. Med. 295; 369-420. 1976.
- 171.- NICHOLLS A.J., EDWARD N., MACLEOD M.-
Accelerated atherosclerosis in long-term dialysis patients: fact or fiction?
Lancet 8162, 1. 1980.

- 172.- LAZARUS J.M., HAMPERS C.L. et al.-
Hypertension in chronic renal failure.
Arch. Intern. Med. 133; 1059. 1974.
- 173.- WILKINSON R., SCOTT D.F. et al.-
Plasma renin and exchangable sodium in hypertension of chronic renal failure. The effect of bilateral nephrectomy.
Q.J.Med. 39; 377. 1970.
- 174.- WEIDMAN P., MAXWELL M.H.-
Hypertension in "Clinical aspect of uremia and dialysis". p. 100. 1976.
- 175.- WHITE R.P., SULLIVAN J.F. et al.-
Blood pressure control in chronic dialysis patients in "Replacement of renal function in dialysis". p. 504. 1979.
- 176.- WHITE R.P., SEALEY J. et al.-
Mechanism of blood pressure control in anephric: plasma renin and dopamine beta-hicroxilase activity.
Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs. 22; 420. 1976.
- 177.- MERRILL J.P., SCHUPAK E.-
Mechanism of hypertension in renoprival man.
Can. Med. Assoc. J. 90; 328. 1964.

- 178.- VENDE A.J.-
Effect of catecholamines and the renal nerves on renin secretion on anesthetized dogs.
Am. J. Physiol. 209; 659. 1965.
- 179.- REID I.A., SCHRIER R.W.-
An effect of extrarenal beta adrenergic stimulation on the release of renin.
J. Clin. Invest. 51; 1861. 1972.
- 180.- FERRERIO C.M., GILDERBURG P.L. et al.-
Cardiovascular effects of angiotensin mediated by central nervous system.
Cir. Res. 30; 257. 1972.
- 181.- REACH M.J., CLINE W.H.-
Release of adrenal (catecholamines) by angiotensin II.
Cir. Res. 19; 571. 1966.
- 182.- REUBI F., BUTIFOKER E.-
Actualites Nephrol. Hop. Necker p. 47. 1970.
- 183.- SAFAR M., FEUDLER J.P.-
Actualites Nephrol Hop. Necker p. 31. 1970.

- 184.- DUCROT H., KLEINKNECHT D. et al.-
Proceedings of the fourth international Congress of Nephrology. Stockholm.
1969. Vol. 2: Endocrinology, metabolic aspects p. 65. Karger, Basel.
- 185.- TOUSSAINT C., VERNIORY A. et al.-
in: Kerr D.N.S. and Proc. Eur. Dial. Transpl. Ass. Dublin. June 1968. 5 p. 186.
Excerpta Medica Foundation. Amsterdam and London.
- 186.- TOUSSAINT C., VERNIORY A.-
Actualites Nephrol. Hop. Necker p. 113. 1970.
- 187.- SAFAR M., FEUDLER J.P.-
Actualites Nephrol. Hop. Necker p. 47. 1969.
- 188.- BROWN J.J., CURTIS J.R. et al.-
Nephron 6; 329. 1969.
- 189.- TOUSSAINT C., CREMER M. et al.-
in : Kerr D.N.S. Ed. Procc. Eur. Dial. Transpl. Ass. Lyon, June 1966 vol. 3
p. 65. Excerpta Medica Foundation. Amsterdam and London.

- 190.- VERTES V., CANGIANO J.L. et al.-
New Engl. J. Med. 280; 978. 1969.
- 191.- CARLBERGER G., COLLSTE L.G.-
Scand. J. Urol. Nephrol. 2; 151. 1968.
- 192.- WILKINSON R., SCOTT D.F. et al.-
Q.J. Med. 39; 377. 1970.
- 193.- ONESTI G., SVARTZ C. et al.-
Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs. 14;361. 1968.
- 194.- HAMPERS C.L., ZOLLINGER R.M. et al.-
Circulation 40; 367. 1969.
- 195.- VERNIOTY A., CUYKENS J.J. et al.-
J. Urol. Nephrol. 73; 276. 1967.
- 196.- KOLFF W.J., NAKAMOTO S. et al.-
Circulation 30, suppl n° II, p. 11-23. 1964.
- 197.- SCHUPAK E., SULLIVAN J.F. et al.-
Ann. Intern. Med. 67; 708, 1967.

- 198.- BIANCHI, PONTICELLI et al.-
Clin. Sci. 42; 47-55. 1972.
- 199.- ZARAFOS N., DUFF B., CHRYSOUT S.-
Dialysis ascitis la new syndrome? abstracted. Proceedings of the International Society of Nephrology. p. 16. 1972.
- 200.- BISCHEL M., SABIN N., HOMOLA B.-
Albumin turnover in chronically hemodialyzed patients.
Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs. 15; 298-301. 1969.
- 201.- FEINGOL L.N., GUTMAN R.A., WALSH F.X.-
Control of cachexia and ascitis in hemodialysis patients by binephrectomy.
Arch. Intern. Med. vol. 134. 1974.
- 202.- SCHAMLEAN M., STOCKIGT J.R.-
Pathophysiology of the renin-angiotensin system. In "Hormonal function and the kidney". Ed. by B.M. Brenner and J.H. Stein. Churchill Livingstone Inc. 1979.
- 203.- GIESE J.-
Renin, angiotensin and hypertensive vascular damage: a review.
Amer. J. Med. 55; 315. 1973.

204.-HOLLANDER W.-

Role of hypertension in atherosclerosis and cardiovascular disease.

Amer. J. Cardiol. 38; 786. 1976.

205.- MROCZEK W.J., CALT K. y cols.-

The lack of relationship of plasma renin activity to cardiovascular complications in hypertensive black patients.

Clin. Res. 21; 440. 1973.

206.- NORMAN T.D.-

The pathogenesis of cardiac hypertrophy.

Prog. Cardiovas. Dis. 4; 439. 1962.

207.- MEERSON F.Z.-

The myocardium in hypertension, hypertrophy and heart failure.

Circ. Res. (Suppl): 1. 1969.

208.- MEERSON F.Z.-

Compensatory hyperfunction of the heart and cardiac insufficiency.-

Circulation Res. 10; 250. 1962.

209.- MORKIN E.-

Activation of synthetic processes in cardiac hypertrophy.

Circ. Res. Vol. 35; 2. suppl II. 1974.

- 210.- GUDBJARMESEN S., BRASCH W., BING R.J.-

Protein synthesis in cardiac hypertrophy and heart failure.

Herzinsuffizienz, Symposium Hintzerzarten (Schwarzwald), Stuttgart,

Georg Thime Verlag. pp 184-189. 1968.

- 211.- ALONIS A., BEARDS J.-

Catecholamines protein and RNA content in advanced congestive heart

failure in the Syrian hamster.

Annual Meeting International Study Group for Research in cardiac Metabolism. Vermont. Baltimore University, Park Press pp 35-36. 1970.

- 212.- SCHWARTZ A., SORDAHL L.A. et al.-

Several biochemical characteristics of the cardiomyopathic Syrian hamster.

III Annual Meeting International Study Group for Research in cardiac metabolism. Vermont Baltimore University, Park Press p. 26. 1970.

- 213.- YAMADE T., YOSHIDA A., KOSHIKAWA S.-

Alteration in oxidation phosphorylation in uremia.

Jpn. Circ. J. 33; 59. 1969.

- 214.- KERN A., PILATO S., FOSTER E.J.-

Coronary artery enlargement in the hypoxic white rat.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 119; 717-720. 1965.

215.- SIMANOVSKY L.H., CHOTOEV Z.A.-

Changes of glycolysis and glycogenolysis rate in rat myocardium at various times of adaptation to high altitude.

Binl. Eksp. Biol. Med. 5; 65-66. 1971.

216.- OU L.C., TENNEY S.M.-

Properties of mitochondria from hearts of cattle acclimatized to high altitude.

Resp. Physiol. 8; 151-159. 1970.

217.- ZUHLKE V., DE ROCHEMONT W., DU M., GUDBJARNASON S.-

Inhibition of protein synthesis in cardiac hypertrophy in its relation to myocardial failure.

Circ. Res. 18; 558. 1966.

218.- World Health Organization: Hypertension and coronary heart disease:

classification and criteria for epidemiological studies. First report of the expert committee on cardiovascular disease and hypertension.

WHO Teach. Rep. Ser. 168. 1959.

219.- STRAUER B.E.-

Das Hochdrnckherz. Springer. Berlin-Heilderberg. New York. 1979.

220.- STRAUER B.E.-

Ventrikelfunktion und koronare hamodynamik bei der essentiellen hypertonie.
Verh Dtsch. Geskreislanfforsch 43; 41-55. 1977.

221.- PFEFFER M.A., PFEFFER J.M., FROHLICH E.D.-

Pumping ability of the hypertrophying left ventricle of the spontaneously
hypertensive rats.
Circ. Res. 38; 423-429. 1976.

222.- PFEFFER M.A., FROHLICH E.D.-

Hemodynamic and myocardial function in young and old normotensive and
spontaneously hypertensive rats.
Circ. Res. 32; 33. suppl 1. 1-28- 138. 1973.

223.- GROSSMAN W., JONES D., MCLAURION L.-

Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle.
J. Clin. Invest. 56; 56-64. 1975.

224.- STRANER B.E.-

The hear in hypertensive. Left ventricular function at rest and during
exercise.
Z. Kardiol. 67; 375-383. 1978.

225.- KARLINER J.S., WILLIAMS D. et al.-

Left ventricular performance in patients with left ventricular hypertrophy caused by systemic arterial hypertension.

Br. Heart J. 39; 1239-1245. 1977.

226.- SAVAGE D.D., DRAYER J.I.M., HENRY V.C. et al.-

Echocardiographic assesment of cardiac anatomy and function in hypertensive subjects.

Circulation 59; 623-632. 1979.

227.- TOSHIMA H., KOG Y. et al.-

Echocardiographic classification of hypertensive heart disease. A correlation study with clinical features.

Jnp. Heart J. 16; 377-393. 1975.

228.- DUM F.G., CHANDRARATHE P. et al.-

Pathophysiologic assesment of hypertensive heart disease with echocardiography.

Am. J. Cardiol. 39; 789-795. 1977.

229.- SCHLANT R.C., FELNER J.M. et al.-

Echocardiographic studies of left ventricular anatomy and function in essential hypertension.

Cardiovasc. Med. 2; 477-499. 1977.

230.- MEERSON F.S.-

Hyperfunktion, Hypertrophie and Insuffizienz des Herzens.
Berlin VEB. Verlag Volk and Gesundheit 1969.

231.- HENRY W.L., CLARK C.E., EPSTEIN S.E.-

Asymmetrical septal hypertrophy. Echocardiographic identification of
pathognomonic anatomic abnormality of IHSS.
Circulation 47; 225. 1973.

232.- GOODMAN D.J., HARRISON D.C., POPP R.L.-

Echocardiographic features of primary pulmonary hypertension.
Amer. J. Cardiol. 33; 438. 1974.

233.- MARON B.J., CLARK C.E., HENRY W.L., FUKUDA et al.-

Prevalence and characteristics of ventricular septal thickening in
patients with acquired or congenital heart disease. Echocardiographic and
morphologic findings.
Circulation 55; 489. 1977.

234.- SAVAGE D.D., DRAYER J.I.M., HENRY W.L., MATHEVS E.C. et al.-

Echocardiographic assessment of cardiac anatomy and function in hyperten-
sive subjects.
Circulation 59; 623. 1979.

235.- HENNING H., O'ROURKE R.A., CRAWFORD M.H., RIGHETTI A., KARLINER J.S.-

Inferior myocardial infarction as a cause of asymmetrical septal hypertro-
phy. Amer. J. Cardiol. 41; 817. 1978.

- 236.- WAY G.L., RUTTENBERG H.D. et al.-
Hypertrophic obstructive cardiomyopathy in infants of diabetics mothers.
(Abstract). *Circulation* 54(Suppl 11) 11-105. 1976.
- 237.- MATHER H.M., BOYD M.J., JENKINS J.S.-
Heart size and function in acromegaly.
British Heart J. 41; 697. 1979.
- 238.- SMITH E.R., SAUGALANG V.E., HEFFERNAU L.P., et al.-
Hypertrophic cardiomyopathy: the heart disease of Friedreich ataxia.
Amer. Heart J. 94; 428. 1977.
- 239.- REES A., ELBL F., MINHAS K., SOLINGER R.-
Echocardiographic evidence of outflow tract obstruction in Pompe disease.
Amer. J. Cardiol. 37; 1103. 1976.
- 240.- ABBASI A.S., SLAUGHTER J.C., ALLEN M.W.-
Asymmetrical septal hypertrophy in patients on long-term hemodialysis.
Chest. 74; 548. 1978.
- 241.- KURODA M., MURAKAMI K.-
Letter to the editor: Variety of cardiomegaly showing asymmetrical septal
hypertrophy or dilatation in long-term hemodialyzed patients. An echocar-
diographic study.
Nephron 24; 155. 1979.

242.- GOODWIN J.F.-

Hypertrophic diseases of the myocardium.

Prog. Cardio. Dis. 16; 199. 1973.

243.- CRILEY J.M., LENNON P.A., ABBASI A.S., BLAUFUSS A.H.-

Hypertrophic cardiomyopathy. In Levine H.J. (Ed) Clinica Cardiovascular Physiology. New York. Grune & Stratton Inc. p. 771. 1976.

244.- WITSKE D.J., KAYE M.P.-

Hypertrophic cardiomyopathy induced by administration of nerve growth factor. (Abstract). Circulation 54(Suppl II) 11-88. 1976.

245.- S. DE LA CALZADA C., ZIADY G., GEORGIOS V., HARDARSON T.-

Echocardiographic features of hypertrophic obstructive Cardiomyopathy.

Proceedings of the British Cardiac Society.

British Heart J. 36; 396. 1974.

246.- POPP R.L., HARRISON D.C.-

Ultrasound in the diagnosis and evaluation of therapy in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis.

Circulation 40; 905. 1969.

247.- OSLER W.-

The principles and practice of Medicine.

D. Appleton Co. New York 1892. pg. 1079.

- 248.- BLAGG C.R., SCRIBNER B.H.-
En "The Kidney". Brenner and Rector. pg. 1705-1744. Ed. Saunders. 1976.
- 249.- ROBERTS W.C., SPRING T.L.-
Pericardial Heart disease ; a study of its causes, consequences and morphological features.
En " Pericardial disease" pg. 11. Ed. D.H. Spodick. Ed. F.A. Davis. 1976.
- 250.- EHRENHAFT J.L., TABER R.E.-
Hemopericardium and constrictive pericarditis.
J. Thorac. Surg. 24; 355. 1952.
- 251.- CLIFF W.J., GROBERTY J., RYAN G.B.-
Postoperative pericardial adhesions. The role of mild serosal injuries and spilled blood.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 65; 744. 1973.
- 252.- SWAN W.G.A.-
Acute non-specific pericarditis.
Br. Heart J. 22; 651. 1960.
- 253.- WACKER W., MERRILL J.P.-
Uremic pericarditis in acute and chronic renal failure.
J.A.M.A. 156; 764. 1954.

- 254.- LINDSAY J., CRAWLEY S., CALAWAY G.M.-
Chronic constrictive pericarditis following uremic hemopericardium.
Am. Heart J. 79; 390. 1970.
- 255.- WRAY T.M., STONE V.J.-
Uremic pericarditis: a prospective schocardiographic and clinical study.
Clin. Nephrol. 6; 259. 1976.
- 256.- RIBOT S., FRANKEL H.J., GIELCHUSKY I., GILBERT L.-
Treatment of uremic pericarditis.
Clin. Nephrol. 2; 127. 1974.
- 257.- COMTY C.M., COHEN S.L., SHAPIRO F.L.-
Pericarditis in chronic uremia and its sequels.
Ann. Intern. Med. 75; 173. 1971.
- 258.- DRUEKE T., LE PAILLEUR, JUNGERS P.-
Cardiomyopathic et pericardite urémiques.
Actualités Necker. 1979.
- 259.- SILVERBERG S., OREOPOULOS D.G., VISE D.J.-
Pericarditis in patients undergoing long-term hemodialysis and peritoneal
dialysis. Incidence, complications and management.
Am. J. Med. 63; 874. 1977.

- 260.- JACOBS C., VLASSOPOULOS D., ROTTENBOURG J.-
Aspects cliniques et therapeutiques des epancements pericardiques per
dialyse iterative. A propos de 37 cas.
Ann. Med. Intern. 129; 371. 1978.
- 261.- AVRAM M.M., et al.-
Search for the uremic toxin: decreased motor nerve velocity and elevated
parathyroid hormone in uremia.
New Engl. J. Med. 298; 1000. 1978.
- 262.- DRUKKER W., SCHONTEN W.A.G.-
Report on regular dialysis treatment in Europa.
Proc. Eur. Dial. Transpl. Assoc. 5; 3. 1968.
- 263.- BRUNNER F.P., GURLAND H.J., HARLEN H., SCHARER K., PARSONS F.M.-
Combined report on regular dialysis and transplantation in Europa II. 1971.
Proc. Eur. Dial. Transpl. Assoc. 9; 3. 1972.
- 264.- BAILEY G.L., HAMPERS C.L., HAGER E.B., MERRILL J.P.-
Uremic pericarditis, clinical features and management.
Circulation 38; 582. 1968.
- 265.- CLARKSON B.A.-
Uric acid related to uremic symptoms.
Proc. Europ. Dial. Transpl. Ass. 3; 3. 1976.

266.-MARINI P.V., HULLAR._

Uremic pericarditis: a review of incidence and management.

Kidney Int. 7; S163. 1975.

267.-GIOVANNETTI S., BALESTI P.L., BARSOTTI G.-

Methylguanidine in uremia.

Arch. Intern. Med. 131; 709. 1973.

268.-COHEN G.F., BURGESS J.H., KAYE M.-

Peritoneal dialysis for the treatment of pericarditis in patients on chronic hemodialysis.

Canad. Med. Assoc. J. 102; 1365. 1970.

269.-HAGER E.B.-

Clinical observations of five patients with uremic pericardial tamponade.

New Engl. J. Med. 273; 304. 1965.

270.-COMTY C.M., KJELLSEN D., SHAPIRO F.L.-

A reassessment of the prognosis of diabetic patients treated by chronic hemodialysis.

Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs. 22; 404. 1976.

- 271.- LUFT F.C., KLEIT S.A., SMITH R.N.-
Management of uremic pericarditis with tamponade.
Arch. Intern. Med. 134; 488. 1974.
- 272.- SKOV S.E., HANSEN H.E., SPENCER E.S.-
Uremic pericarditis.
Acta Med. Scand. 186; 421. 1969.
- 273.- HARRIS C.L., BENCHIMOL A., DESSER K.B.-
Bacteroides pericardial effusion and cardiac tamponade in a patient
with chronic renal failure.
Am. Heart. J. 89; 629. 1975.
- 274.- PABICO R.C., HANSHOW J.B., TALLEY T.E.-
Cytomegalovirus infection in chronic hemodialysis patients (Abstract).
West Dial. Transpl. Soc. 1971.
- 275.- BEAUDRY C., NAKAMOTO , KOLFF S.-
Uremic pericarditis and cardiac tamponade in chronic renal failure.
Ann. Intern. Med 64; 990. 1966.
- 276.- ELLIS K., KING D.L.-
Pericarditis and pericardial effusion: radiologic and echocardiographic
diagnosis.
Radiol. Clin. North. Am. 11; 393. 1973.

277.- FOWLER N.O.-

Pericardial diseases. Cap. 35 pg. 593. En Cardiac Diagnosis. Editorial Hoeber. 1969.

278.- BURTON J.R., WENDS J.R., WEIGHT G.C.-

An approach to pericardial effusion in hemodialysis patients.
Johns Hopkins Med. J. 133; 312. 1973.

279.- COMTY C.M., WATHEN R.L., SHAPIRO F.L.-

Uremic pericarditis. In "Pericardial disease". Ed. D.V. Spodick, F.A. Davis Company, Philadelphia 1976.

280.- WOLFE S.A., BAILEY G.F., COLLINS J.J. Jr.-

Constrictive pericarditis following uremic effusion.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 63; 540. 1972.

281.- ESMOND W.G., LEE Y.C., HERNANDEZ F.-

Successful pericardiectomy in chronic renal constrictive uremic pericarditis.
South Med. J. 64; 533. 1971.

282.- LINDNER A., CHARRA B., CHERRARD D.J., SCRIBNER B.H.-

Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis.
New Engl. J. Med. 290; 697-701. 1974.

- 283.- HOREWITZ M.S., ROSSEN R.M., HARRISON D.C.-
Ultrasound evaluation of constrictive pericarditis.
Circulation 49 y 50 (Suppl 3); 87. 1074.
- 284.- WHEN G.F., BURGESS J.H., KAYE M.-
Peritoneal dialysis for the treatment of pericarditis in patients on
chronic hemodialysis.
Can. Med. Assoc. J. 102; 1365. 1970.
- 285.- COMTY C.M., WATHEN R., SHAPIRO F.L.-
Incidence mortality and effects of treatment on uremic pericarditis
(Abstract). Am. Soc. Nephrol. 8; 28. 1975.
- 286.- PAPADIMITRIOU M., RAIDIS C., METAXAS P.-
Methylprednisolone in uremic pericarditis.
Lancet I, 1312. 1977.
- 287.- MINUTH A.N.W., NOTTALBAUM G.A.-
Indomethacin treatment of pericarditis in chronic hemodialysis patients.
Arch. Intern. Med. 135; 807. 1975.
- 288.- BUSEMEIER T.J., SIMMONS R.L., NAJARIAN J.S. et al.-
Uremic pericardial effusion. Treatment by catheter drainage and local
non-absorbable steroid administration.
Nephron 16; 371. 1976.

289.- FULLER T.J., KNOCHEL J.P. et al.-

Rapid reversal of intractable uremic pericarditis by instillation of non-absorbable steroid.

Kidney Int. 5; 43A. 1974.

290.- CONNORS J.P., KLEIGER R.E., SHAW R.C. et al.-

The indications for pericardiectomy in the uremic pericardial effusion.

Surgery 80; 689. 1976.

291.- GHAVENIEN M., GUTH C.F., HUGES R.-

Pericardial tamponade in chronic hemodialysis patients. Treatment by pericardiectomy.

Arch. Intern. Med. 131; 249. 1973.

292.- WRAY T.M., HUMPHREYS S., PERMY J.H., STONE W.J., BEUDER H.W.-

Pericardiectomy first treatment of uremic pericarditis.

Circulation 49-50(Suppl): 268. 1974.

293.- LONDON G., JOLY F., JOLY H. et al.-

Pericardites urémiques constrictives; deues convelles observations.

Presse Med. 79; 341. 1971.

- 294.- PILLAY V.K.G., SERPEL S.C., KURTMAN N.A.-
Subacute constrictive uremic pericarditis. Survival after pericardiectomy.
J. Amer. Med. Ass. 235; 1351. 1976.
- 295.- MASBERNARD A., GUILBAUD J., GINDICELLI C. et al.-
Péricardite constrictive chronique urémique constituée sans hémodialyse
periodique.
Ann. Med. Intern. 123; 525. 1972.
- 296.- SCHLEIN E.M., BARLEY T.D., SPOONER G.R., CADE R.A.-
A simplified surgical approach to therapy of uremic pericarditis with
tamponade.
Ann. Thorac. Surg. 10; 548. 1970.
- 297.- MEYRIER A., LAROUX, ROBERT C., MARSAC J., RICHEL G.-
Pericardites aigues des insuffisants rénaux chroniques traités par
hemodialyse interactive.
Ann. Chir. Thorac. Cardiovasc. 11; 201. 1972.
- 298.- POTAU L., APARICIO M., PAULY P., MARTIN DUPONT.-
Les épanchements péricardiques des insuffisants rénaux chroniques traités
per hemodialyse.
Bordeaux Med. 12; 167. 1975.

- 299.- BEAUDRY C., NAKAMOTO S., KOLFF W.J.-
Uremic pericarditis and cardiac tamponade in chronic renal failure.
Ann. Intern. Med. 64; 990. 1966.
- 300.-BUJA L.M., FRIEDMAN C.A., ROBERTS W.C.-
Hemorrhagic pericarditis in uremic clinicopathologic studies in six patients.
Arch. Path. 90; 325. 1970.
- 301.-WACKER W., MERRILL J.P.-
Uremic pericarditis in acute and chronic renal failure.
J.A.M.A. 156; 764. 1954.
- 302.-ALI-REGIABE S., WHITE R.P., GARY W.A., STENZEL K.H., SULLIVAN J.J.-
Treatment of uremic pericarditis by anterior pericardiectomy.
Lancet. 2; 12. 1974.
- 303.-FREEMAN R.M., LAWTON R.L., CHAMBERLAIN M.A.-
Hard water syndrome.
New Engl. J. Med. 276; 1113. 1967.
- 304.-ALFREY A.C., GOSS J.E., OGDEN D.A., VOGEL J.H.K., HOLMES J.H.-
Uremic hemopericardium.
Am. J. Med. 45; 391. 1968.

305.-MORSE J.R., ORETSKY M.I., HUDSON J.A.-

Pericarditis as a complication of meningococcal meningitis.

Ann. Intern. Med. 74; 212. 1971.

306.- COMTY C.M., WATHEN R., SHAPIRO F.-

Incidence, mortality and effects of treatment on uremic pericarditis.

Amer. Soc. Nephrol. 424 A. 1975.

307.- HARDARSON D.T., S. DE LA CALZADA C., GOODWIN J.F.-

Prognosis and mortality of hypertrophic obstructive cardiomyopathy.

Lancet 2; 1462. 1973.

308.-SPODICK D.H.-

The pericardium; structure, function and disease spectrum. In "Pericardial disease". Ed. D.H. Spodick, F.A. Davis Company, Philadelphia. 1976.

309.- GOODWIN J.F.-

Prospects and predictions for the cardiomyopathies.

Circulation 50; 210. 1974.

310.-VÖELKEL A.G., PIETRO D.A. y cols.-

Echocardiographic features of constrictive pericarditis.

Circulation 58; 871. 1978.

- 311.- BORER J.S., HENRY V.L., EPSTEIN S.E.-
Echocardiographic observations in patients with systemic infiltrative disease involving the heart.
Amer. J. Cardiol. 39; 184. 1974.
- 312.- OAKLEY C.M.-
Clinical recognition of the cardiomyopathies.
Cir. Res. 34-35 (Suppl 11); 11. 1974.
- 313.- MEANEY E., SHABETAI R., y cols.-
Cardiac amyloidosis, constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy.
Amer. J. Cardiol. 38; 547. 1976.
- 314.-SHABETAI R.-
Profiles in constrictive pericarditis, cardiac tamponade and restrictive cardiomyopathy. En Grossman W. (Ed). Cardiac catheterization and angiography. Philadelphia. Lea and Febiger 1974. pg. 304.
- 315.- WISE E.D., CONTI R.-
Constrictive pericarditis. En Spodick D.H. (Ed). Pericardial disease. F.A. Davis 1976, pg. 197.

316.- ZIADY G.M., OAKLEY C.M. y cols.-

Primary restrictive cardiomyopathy.

Br. Heart J. 37. 556. 1975.

317.- GOODWING J.F.-

Obliterative and restrictive cardiomyopathies.

En Hust J.W., Heart. McGraw Hill. 1978. pg. 1580.

318.- WOLFE S.A., BAILEY G.F., COLLINS J.J.-

Constrictive pericarditis following uremic effusion.

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 63. 540. 1972.

319.- OAKLEY C.M.-

Clinical definitions and classification of cardiomyopathies.

Postgraduate Medical Journal 48. 703. 1972.

320.- GOODWING J.F.-

Clasificación de the cardiomyopathies.

Mod. Concept of Cardiovasc. Dis. 41. 1972.

321.- GAASCH W.H., ANDRIAS C.W. y LEVINE H.J.-

Chronic aortic regurgitation: the effect of Aortic Valve replacement on left ventricular volume, mass and function.

Circulation 58: 825. 1978.

351

322.- ISHIKAWA K., NAGASAWA T., SHIMADA H.-

Influence of hemodialysis on ECG wave forms.

Am. Heart J. 97: 5. 1979.

323.- McFARLAND T.M., ALAIN M., et al.-

Echocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy.

Circulation 57: 1140. 1978.

